Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Remdesivir (Veklury®)

Gilead Sciences GmbH

Modul 4A

Zur Behandlung der COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab einem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn)

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 31.03.2021

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis ... **1**
Tabellenverzeichnis ... **4**
Abbildungsverzeichnis ... **9**
Abkürzungsverzeichnis ... **12**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... **15**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 16
4.2 Methodik ... 23
4.2.1 Fragestellung ... 23
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 25
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 26
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 26
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 27
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken ... 28
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA ... 29
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien ... 30
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 31
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 33
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 33
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 34
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 41
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 44
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 45
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 47
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 49
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 49
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 49
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 49
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 51
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken ... 54
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 55
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 55
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 56
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 56
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 86
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 89
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ... 89
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT ... 92
4.3.1.3.1.2 Klinischer Status – RCT ... 99

4.3.1.3.1.3 Unerwünschte Ereignisse – RCT ... 126
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 155
4.3.1.3.2.1 Übersicht der durchgeführten Interaktionstests – RCT ... 162
4.3.1.3.2.2 Zusammenfassung der Subgruppenanalysen – RCT ... 164
4.3.1.3.2.3 Detaillierte tabellarische Darstellung der Subgruppenanalysen – RCT ... 165
4.3.1.3.2.3.1 Mortalität – RCT ... 165
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT ... 166
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 167
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 167
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 167
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 168
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 168
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 168
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 171
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 171
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 171
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 171
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 172
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 173
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 173
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 174
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 174
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 175
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 175
4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 175
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 177
4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 179
4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 179
4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: weiter Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 180
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 182
4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 182
4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 190
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 191
4.3.2.3.3.1 Endpunkte – weitere Untersuchungen ... 191
4.3.2.3.3.1.1 Mortalität – weitere Untersuchungen ... 191
4.3.2.3.3.1.2 Klinischer Status – weitere Untersuchungen ... 194
4.3.2.3.3.1.3 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen ... 200
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 206
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 208
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 209
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 209

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 211
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 223
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 223
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 223
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 223
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 224
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 224
4.6 Referenzliste ... 225
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 230
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 234
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 236
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) ... 237
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 254
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 293
Anhang 4-G : Weitere Ergebnisse ... 319
G.1 Weitere Ergebnisse – RCT ... 319
G.2 Weitere Ergebnisse – weitere Untersuchungen ... 350
Anhang 4-H : Weitere Subgruppenanalysen ... 365
H.1 Weitere Subgruppenergebnisse – RCT ... 365
H.2 Subgruppenergebnisse – weitere Untersuchungen ... 386

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Gegenüberstellung von Zusatznutzen und geringerem Nutzen durch RDV im Vergleich zur zVT (Therapie nach Maßgabe des Arztes) bei Patienten mit COVID-19 mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn) 19

Tabelle 4-2: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von RCT für den Vergleich von RDV mit der zVT bei erwachsenen und jugendlichen Patienten 25

Tabelle 4-3: Liste der Studien des pU – RCT mit dem zbAM 50

Tabelle 4-4: Studien des pU, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zbAM 51

Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zbAM 54

Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zbAM 55

Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zbAM 56

Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zbAM 58

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zbAM 61

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zbAM (Studie GS5774-A, ITT-Population) 62

Tabelle 4-11: Patientendisposition – RCT mit dem zbAM (Studie GS5774-A, Safety-Population) 63

Tabelle 4-12: Behandlungs- und Beobachtungsdauer – RCT mit dem zbAM (Studie GS5774-A) 64

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zbAM (Studien ACTT-1, CAP-2 und SOLIDARITY, ITT-Population) 65

Tabelle 4-14: Patientendisposition – RCT mit dem zbAM (Studien ACTT-1, CAP-2 und SOLIDARITY) 69

Tabelle 4-15: Vergleich der Ordinalskalen in den Studien GS5774-A, ACTT-1 und CAP-2 72

Tabelle 4-16: Zuordnung zu den Kategorien der 7-Punkte-Ordinalskala in der Studie GS5774-A 77

Tabelle 4-17: Zuordnung zu den Kategorien der 8-Punkte-Ordinalskala in der Studie ACTT-1 80

Tabelle 4-18: Zuordnung zu den Kategorien der 6-Punkte-Ordinalskala in der Studie CAP-2 82

Tabelle 4-19: Sauerstoffbedarf/Beatmungsstatus in der Studie SOLIDARITY 84

Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zbAM 87

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zbAM 89

Tabelle 4-22: Operationalisierung von Mortalität ... 92
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zbAM .. 92
Tabelle 4-24: Ergebnisse für Mortalität (Anteil verstorbener Patienten) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS5774-A, ACTT-1, CAP-2 und SOLIDARITY, ITT-Population) ... 94
Tabelle 4-25: Ergebnisse für Mortalität (ergänzend: Zeit bis zum Tod) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS5774-A und CAP-2, ITT-Population) ... 95
Tabelle 4-26: Operationalisierung von klinischer Status ... 99
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für klinischer Status in RCT mit dem zbAM ... 101
Tabelle 4-28: Ergebnisse für klinischer Status (Anteil genesener Patienten) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS5774-A, ACTT-1 und CAP-2, ITT-Population) ... 103
Tabelle 4-29: Ergebnisse für klinischer Status (Sensitivitätsanalyse: Anteil genesen aus dem Krankenhaus entlassener Patienten) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS5774-A, ACTT-1 und CAP-2, ITT-Population) ... 105
Tabelle 4-30: Ergebnisse für klinischer Status (ergänzend: Zeit bis zur Genesung) aus RCT mit dem zbAM (Studie GS5774-A, ITT-Population) ... 106
Tabelle 4-31: Ergebnisse für klinischer Status (Anteil Patienten mit Verbesserung) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS5774-A, ACTT-1 und CAP-2, ITT-Population) ... 110
Tabelle 4-32: Ergebnisse für klinischer Status (Sensitivitätsanalyse: Anteil Patienten mit Verschlechterung zu invasiver mechanischer Beatmung oder ECMO) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS5774-A und ACTT-1, ITT-Population) ... 111
Tabelle 4-33: Ergebnisse für klinischer Status (ergänzend: Zeit bis zur Verbesserung) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS5774-A und CAP-2, ITT-Population) ... 112
Tabelle 4-34: Operationalisierung von UE ... 126
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE in RCT mit dem zbAM ... 128
Tabelle 4-36: Ergebnisse für UE aus RCT mit dem zbAM (Studien GS5774-A, ACTT-1 und CAP-2, Safety-Population) ... 130
Tabelle 4-37: Ergebnisse für jegliche UE getrennt nach SOC und PT aus RCT mit dem zbAM (Studien GS5774-A, ACTT-1 und CAP-2, Safety-Population) ... 134
Tabelle 4-38: Ergebnisse für SUE getrennt nach SOC und PT aus RCT mit dem zbAM (Studien GS5774-A, ACTT-1 und CAP-2, Safety-Population) ... 139
Tabelle 4-39: Ergebnisse für schwere UE getrennt nach SOC und PT aus RCT mit dem zbAM (Studien GS5774-A und CAP-2, Safety-Population) ... 145
Tabelle 4-40: Präspezifizierte und weitere für die Nutzenbewertung herangezogene Subgruppenvariablen in der Studie GS5774-A ... 157
Tabelle 4-41: Präspezifizierte und weitere für die Nutzenbewertung herangezogene Subgruppenvariablen in der Studie ACTT-1 ... 158
Tabelle 4-42: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen ... 161
Tabelle 4-43: Ergebnis des Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen je Endpunkt ... 162

Tabelle 4-44: Subgruppenanalyse für Mortalität (Anteil verstorbener Patienten) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS5774-A und ACTT-1, ITT-Population) ... 165
Tabelle 4-45: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche ... 168
Tabelle 4-46: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 169
Tabelle 4-47: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 169
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche ... 170
Tabelle 4-49: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche ... 170
Tabelle 4-50: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien ... 172
Tabelle 4-51: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 173
Tabelle 4-52: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 173
Tabelle 4-53: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 174
Tabelle 4-54: Liste der Studien des pU – weitere Untersuchungen mit dem zbAM ... 176
Tabelle 4-55: Studien des pU, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zbAM ... 176
Tabelle 4-56: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zbAM . 179
Tabelle 4-57: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zbAM ... 180
Tabelle 4-58: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zbAM ... 181
Tabelle 4-59: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zbAM ... 183
Tabelle 4-60: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zbAM ... 184
Tabelle 4-61: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zbAM (Studie GS5773-A, ITT-Population) ... 184
Tabelle 4-62: Patientendisposition – weitere Untersuchungen mit dem zbAM (Studie GS5773-A, Safety-Population) ... 186
Tabelle 4-63: Behandlungs- und Beobachtungsdauer – weitere Untersuchungen mit dem zbAM (Studie GS5773-A) ... 186
Tabelle 4-64: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zbAM ... 190
Tabelle 4-65: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ... 191
Tabelle 4-66: Operationalisierung von Mortalität – weitere Untersuchungen ... 191

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Mortalität (Anteil verstorbener Patienten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie GS5773-A, ITT-Population) 192

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Mortalität (ergänzend: Zeit bis zum Tod) aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie GS5773-A, ITT-Population) 192

Tabelle 4-69: Operationalisierung von klinischer Status – weitere Untersuchungen 194

Tabelle 4-70: Ergebnisse für klinischer Status (Anteil genesener Patienten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie GS5773-A, ITT-Population) 195

Tabelle 4-71: Ergebnisse für klinischer Status (Sensitivitätsanalyse: Anteil genesen aus dem Krankenhaus entlassener Patienten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie GS5773-A, ITT-Population) 196

Tabelle 4-72: Ergebnisse für klinischer Status (ergänzend: Zeit bis zur Genesung) aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie GS5773-A, ITT-Population) 196

Tabelle 4-73: Ergebnisse für klinischer Status (Anteil Patienten mit Verbesserung) aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie GS5773-A, ITT-Population) 198

Tabelle 4-74: Ergebnisse für klinischer Status (Sensitivitätsanalyse: Anteil Patienten mit Verschlechterung zu invasiver mechanischer Beatmung oder ECMO) aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie GS5773-A, ITT-Population) 198

Tabelle 4-75: Ergebnisse für klinischer Status (ergänzend: Zeit bis zur Verbesserung) aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie GS5773-A, ITT-Population) 199

Tabelle 4-76: Operationalisierung von UE – weitere Untersuchungen 200

Tabelle 4-77: Ergebnisse für UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie GS5773-A, Safety-Population) 201

Tabelle 4-78: Ergebnisse für jegliche UE getrennt nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie GS5773-A, Safety-Population) 202

Tabelle 4-79: Ergebnisse für SUE getrennt nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie GS5773-A, Safety-Population) 204

Tabelle 4-80: Ergebnisse für schwere UE getrennt nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie GS5773-A, Safety-Population) 205

Tabelle 4-81: Präspezifizierte und weitere für die Nutzenbewertung herangezogene Subgruppenvariablen in der Studie GS5773-A 206

Tabelle 4-82: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (Studie GS5773-A) 208

Tabelle 4-83: Ausmaß des Zusatznutzen von RDV gegenüber der zVT bei erwachsenen und jugendlichen Patienten auf Endpunktebene 214

Tabelle 4-84: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 223

Tabelle 4-85: (Anhang): Ovid: Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis heute: 4. Februar 2021 231

Tabelle 4-86: (Anhang): Ovid: Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 bis heute: 4. Februar 2021 232

Tabelle 4-87: (Anhang): Ovid: Suchstrategie Cochrane 1991 bis heute: 4. Februar 2021 233

Tabelle 4-88 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM ... 237
Tabelle 4-89 (Anhang): Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM ... 237
Tabelle 4-90 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GS5774-A ... 254
Tabelle 4-91 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ACTT-1 ... 264
Tabelle 4-92 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CAP-2 ... 273
Tabelle 4-93 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SOLIDARITY ... 279
Tabelle 4-94 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GS5773-A ... 283
Tabelle 4-95 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GS5774-A ... 294
Tabelle 4-96 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ACTT-1 ... 299
Tabelle 4-97 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CAP-2 ... 304
Tabelle 4-98 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SOLIDARITY ... 309
Tabelle 4-99 (Anhang): Ergebnisse für jegliche UE getrennt nach SOC und PT, die eine nicht patientenrelevante Veränderung in einem Laborparameter darstellen, aus RCT mit dem zbAM (Studien ACTT-1 und CAP-2, Safety-Population) ... 342
Tabelle 4-100 (Anhang): Ergebnisse für SUE getrennt nach SOC und PT, die eine nicht patientenrelevante Veränderung in einem Laborparameter darstellen, aus RCT mit dem zbAM (Studie CAP-2, Safety-Population) ... 346
Tabelle 4-101 (Anhang): Ergebnisse für schwere UE getrennt nach SOC und PT, die eine nicht patientenrelevante Veränderung in einem Laborparameter darstellen, aus RCT mit dem zbAM (Studie CAP-2, Safety-Population) ... 347
Tabelle 4-102 (Anhang): Ergebnisse für UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse aus RCT mit dem zbAM (Studien GS5774-A, Safety-Population) ... 348
Tabelle 4-103 (Anhang): Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT mit dem zbAM (Studien CAP-2, Safety-Population) ... 349
Tabelle 4-104 (Anhang): Ergebnisse für jegliche UE getrennt nach SOC und PT, die eine nicht patientenrelevante Veränderung in einem Laborparameter darstellen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie GS5773-A, Safety-Population) ... 361
Tabelle 4-105 (Anhang): Ergebnisse für UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie GS5773-A, Safety-Population) ... 364

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: COVID-19-Phasen 37
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zbAM 52
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zbAM 53
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Tod (Studie GS5774-A, RDV-5d vs. SoC, ITT-Population) 96
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Tod (Studie GS5774-A, RDV-10d vs. SoC, ITT-Population) 96
Abbildung 6: Meta-Analyse für Mortalität (Anteil verstorbener Patienten) aus RCT; RDV-10d vs. zVT (RR, FEM, ITT-Population) 98
Abbildung 7: Meta-Analyse für Mortalität (Anteil verstorbener Patienten) aus RCT; RDV-10d vs. zVT (OR, FEM, ITT-Population) 98
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Genesung (Studie GS5774-A, RDV-5d vs. SoC, ITT-Population) 107
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Genesung (Studie GS5774-A, RDV-10d vs. SoC, ITT-Population) 107
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verbesserung des klinischen Status (Studie GS5774-A, RDV-5d vs. SoC, ITT-Population) 113
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verbesserung des klinischen Status (Studie GS5774-A, RDV-10d vs. SoC, ITT-Population) 113
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verbesserung des klinischen Status (Studie CAP-2, ITT-Population) 114
Abbildung 13: Meta-Analyse für klinischer Status (Anteil genesener Patienten [Tag 14 bzw. 15]) aus RCT; RDV-10d vs. zVT (RR, FEM, ITT-Population) 118
Abbildung 14: Meta-Analyse für klinischer Status (Anteil genesener Patienten [Tag 14 bzw. 15]) aus RCT; RDV-10d vs. zVT (OR, FEM, ITT-Population) 118
Abbildung 15: Meta-Analyse für klinischer Status (Anteil genesener Patienten [Tag 28]) aus RCT; RDV-10d vs. zVT (RR, FEM, ITT-Population) 119
Abbildung 16: Meta-Analyse für klinischer Status (Anteil genesener Patienten [Tag 28]) aus RCT; RDV-10d vs. zVT (OR, FEM, ITT-Population) 119
Abbildung 17: Meta-Analyse für klinischer Status (Sensitivitätsanalyse: Anteil genesen aus dem Krankenhaus entlassener Patienten [Tag 14 bzw. 15]) aus RCT; RDV-10d vs. zVT (RR, FEM, ITT-Population) 120
Abbildung 18: Meta-Analyse für klinischer Status (Sensitivitätsanalyse: Anteil genesen aus dem Krankenhaus entlassener Patienten [Tag 14 bzw. 15]) aus RCT; RDV-10d vs. zVT (OR, FEM, ITT-Population) 120

Abbildung 19: Meta-Analyse für klinischer Status (Sensitivitätsanalyse: Anteil genesen aus dem Krankenhaus entlassener Patienten [Tag 28]) aus RCT; RDV-10d vs. zVT (RR, FEM, ITT-Population) 121

Abbildung 20: Meta-Analyse für klinischer Status (Sensitivitätsanalyse: Anteil genesen aus dem Krankenhaus entlassener Patienten [Tag 28]) aus RCT; RDV-10d vs. zVT (OR, FEM, ITT-Population) 121

Abbildung 21: Meta-Analyse für klinischer Status (Anteil Patienten mit Verbesserung [Tag 14 bzw. 15]) aus RCT; RDV-10d vs. zVT (RR, FEM, ITT-Population) 122

Abbildung 22: Meta-Analyse für klinischer Status (Anteil Patienten mit Verbesserung [Tag 14 bzw. 15]) aus RCT; RDV-10d vs. zVT (OR, FEM, ITT-Population) 122

Abbildung 23: Meta-Analyse für klinischer Status (Anteil Patienten mit Verbesserung [Tag 28]) aus RCT; RDV-10d vs. zVT (RR, FEM, ITT-Population) 123

Abbildung 24: Meta-Analyse für klinischer Status (Anteil Patienten mit Verbesserung [Tag 28]) aus RCT; RDV-10d vs. zVT (OR, FEM, ITT-Population) 123

Abbildung 25: Meta-Analyse für klinischer Status (Sensitivitätsanalyse: Anteil Patienten mit Verschlechterung zu invasiver mechanischer Beatmung oder ECMO) aus RCT; RDV-10d vs. zVT (RR, FEM, ITT-Population) 124

Abbildung 26: Meta-Analyse für klinischer Status (Sensitivitätsanalyse: Anteil Patienten mit Verschlechterung zu invasiver mechanischer Beatmung oder ECMO) aus RCT; RDV-10d vs. zVT (OR, FEM, ITT-Population) 124

Abbildung 27: Meta-Analyse für klinischer Status (ergänzend: Zeit bis zur Verbesserung) aus RCT; RDV-10d vs. zVT (HR, FEM, ITT-Population) 125

Abbildung 28: Meta-Analyse für SUE aus RCT; RDV-10d vs. zVT (RR, FEM, Safety-Population) 149

Abbildung 29: Meta-Analyse für SUE aus RCT; RDV-10d vs. zVT (OR, FEM, Safety-Population) 149

Abbildung 30: Meta-Analyse für schwere UE aus RCT; RDV-10d vs. zVT (RR, FEM, Safety-Population) 150

Abbildung 31: Meta-Analyse für schwere UE aus RCT; RDV-10d vs. zVT (OR, FEM, Safety-Population) 150

Abbildung 32: Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT; RDV-10d vs. zVT (RR, FEM, Safety-Population) 151

Abbildung 33: Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT; RDV-10d vs. zVT (OR, FEM, Safety-Population) 151

Abbildung 34: Meta-Analyse für Gesamtrate UE aus RCT; RDV-10d vs. zVT (RR, FEM, Safety-Population) 152

Abbildung 35: Meta-Analyse für Gesamtrate UE aus RCT; RDV-10d vs. zVT (OR, FEM, Safety-Population) 152

Abbildung 36: Meta-Analyse für UE mit dem PT Diarrhoe aus RCT; RDV-10d vs. zVT (RR, FEM, Safety-Population) 153

Abbildung 37: Meta-Analyse für UE mit dem PT Diarrhoe aus RCT; RDV-10d vs. zVT (OR, FEM, Safety-Population) 153

Abbildung 38: Meta-Analyse für UE mit dem PT Anämie aus RCT; RDV-10d vs. zVT (RR, FEM, Safety-Population) ... 154
Abbildung 39: Meta-Analyse für UE mit dem PT Anämie aus RCT; RDV-10d vs. zVT (OR, FEM, Safety-Population) ... 154
Abbildung 40: Meta-Analyse für Mortalität (Anteil verstorbener Patienten), stratifiziert nach Sauerstoffbedarf/Beatmungsstatus zu Baseline aus RCT; RDV-10d vs. zVT (RR, FEM, ITT-Population) ... 165
Abbildung 41: Meta-Analyse für Mortalität (Anteil verstorbener Patienten), stratifiziert nach Sauerstoffbedarf/Beatmungsstatus zu Baseline aus RCT; RDV-10d vs. zVT (OR, FEM, ITT-Population) ... 166
Abbildung 42: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zbAM ... 178
Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Tod (Studie GS5773-A, ITT-Population) ... 193
Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Genesung (Studie GS5773-A, ITT-Population) ... 197
Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verbesserung des klinischen Status (Studie GS5773-A, ITT-Population) ... 199
Abbildung 46 (Anhang): Flow-Chart der Studie GS5774-A ... 263
Abbildung 47 (Anhang): Flow-Chart der Studie ACTT-1 ... 272
Abbildung 48 (Anhang): Flow-Chart der Studie CAP-2 ... 278
Abbildung 49 (Anhang): Flow-Chart der Studie SOLIDARITY ... 282
Abbildung 50 (Anhang): Flow-Chart der Studie GS5773-A ... 292

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
ARDS	Akutes Lungenversagen oder akutes Atemnotsyndrom (Acute Respiratory Distress Syndrome)
AST	Aspartat-Aminotransferase
BMI	Body Mass Index
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CoV	Coronavirus
COVID-19	Coronavirus-Krankheit (Coronavirus Disease) 2019
CRP	C-reaktives Protein
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
CTP	Klinisches Studienprotokoll (Clinical Trial Protocol)
d	Tag (Day)
DAIDS	Division of Acquired Immunodeficiency Syndrome
DSMC	Daten- und Sicherheits-Monitoring-Komitee (Data and Safety Monitoring Committee)
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung (Extracorporeal Membrane Oxygenation)
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
FAS	Full-Analysis-Set
FEM	Modell mit festen Effekten (Fixed Effects Model)
FiO_2	Inspiratorische Sauerstoffkonzentration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HLGT	High Level Group Term
HLT	High Level Term
HR	Hazard Ratio
i.v.	Intravenös
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use

Abkürzung	Bedeutung
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IDMC	Unabhängiges Daten-Monitoring-Komitee (Independent Data Monitoring Committee)
IEC	Unabhängiges Ethik-Komitee (Independent Ethics Committee)
IL	Interleukin
IQR	Interquartilsrange
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRB	Institutionelles Review-Board (Institutional Review Board)
ITT	Intention-to-Treat
IWRS	Interaktives Webdialogsystem (Interactive Web Response System)
k. A.	Keine Angabe
Kat.	Kategorie
KI	Konfidenzintervall
LDH	Lactatdehydrogenase
LLT	Lower Level Term
LOCF	Last Observation Carried Forward
MD	Mittelwertdifferenz
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MW	Mittelwert
NA	Nicht auswertbar
NB	Nicht berichtet
ND	Nicht dargestellt
NE	Nicht erreicht
NEWS(2)	National Early Warning Score (2)
NRI	Non-Responder-Imputation
NT-proBNP	N-terminales Pro-B-Natriuretisches Peptid
OR	Odds Ratio
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PaO_2	Sauerstoffpartialdruck
(RT-)PCR	(Real-Time) Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction)
PK	Pharmakokinetik

Abkürzung	Bedeutung
POR	Peto Odds Ratio
PT	Preferred Term
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RDV	Remdesivir
REM	Modell mit zufälligen Effekten (Random Effects Model)
RKI	Robert Koch-Institut
RR	Relatives Risiko (Relative Risk)
SaO_2	Sauerstoffsättigung
SAP	Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan)
SARS	Severe Acute Respiratory Syndrome
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SIRS	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom (Systemic Inflammatory Response Syndrome)
SMD	Standardisierte MD
SoC	Standard of Care
SOC	System Organ Class
SpO_2	Periphere kapillare Sauerstoffsättigung
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	Vereinigtes Königreich (United Kingdom)
ULN	Oberer Normwert (Upper Limit of Normal)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Remdesivir (RDV) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT). Gemäß Label wird Veklury® angewendet zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn) (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Der Übersichtlichkeit halber wird im Folgenden auf den Verweis des Weiteren zu beachtenden Abschnitts 5.1 der Fachinformation verzichtet.

Die nutzenbewertungsrelevante **Patientenpopulation** beinhaltet gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet Patienten ab mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn).

Die zu bewertende **Intervention** ist die Monotherapie mit RDV in der Dosierung 200 mg an Tag 1 (Initialdosis), gefolgt von 100 mg ab Tag 2 an den nachfolgenden vier oder neun Tagen (Erhaltungsdosis), die einmal täglich als Infusion zu verabreichen ist.

Als **zVT** legte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) folgende Therapie fest:

- Therapie nach Maßgabe des Arztes

Die Nutzenbewertung erfolgt anhand patientenrelevanter **Endpunkte** auf Basis der bestmöglichen Evidenz. Folgende Endpunkte werden als patientenrelevant eingestuft und in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen:

- Mortalität
- Wirksamkeit
  - Klinischer Status
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand relevanter Patientenfragebögen
- Unerwünschte Ereignisse (UE)
  - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
  - Schwere UE
  - Therapieabbrüche aufgrund von UE
  - UE getrennt nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT)

Daneben werden ergänzend die Gesamtrate UE und nicht schwere UE sowie Therapieabbrüche aufgrund von UE getrennt nach SOC und PT berichtet, bei der Ableitung des Zusatznutzens jedoch nicht herangezogen.

Datenquellen

Die Identifizierung der für die Nutzenbewertung geeigneten Studien erfolgte über firmeninterne Informationsquellen der Gilead Sciences GmbH, eine systematische bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials sowie eine Studienregisterrecherche in den Portalen clinicaltrials.gov, European Union Clinical Trials Register (EU-CTR) und über das International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Suchportal der Weltgesundheitsorganisation (WHO).

Als Datenquellen dienen, sofern verfügbar, Studienberichte inklusive Appendizes und zusätzlich, wenn möglich, post-hoc durchgeführte Subgruppenanalysen der relevanten Studien. Datenquellen für Studien, die ausschließlich über die bibliografische Literaturrecherche oder die systematische Studienregistersuche identifiziert werden, sind Publikationen und Registereinträge. Für schon identifizierte Studien werden außerdem Datenquellen auf der Seite des G-BA, der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und des Arzneimittel-Informationssystems (AMIS) gesucht.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Einschlusskriterien für die einzuschließenden Studien werden für die untersuchte Population wie folgt definiert:

- Population: Erwachsene und Jugendliche (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit COVID-19 mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn)
- Intervention: fünf bis maximal zehn Tage RDV (Initialdosis von 200 mg intravenös [i.v.] an Tag 1, danach 100 mg i.v. einmal täglich)
- Vergleichstherapie: Therapie nach Maßgabe des Arztes
- Endpunkte: Mortalität, klinischer Status, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
- Studientyp: randomisierte kontrollierte Studie (RCT)
- Studien- bzw. Behandlungsdauer: ≥5 Tage
- Publikationstyp: Vollpublikation, Ergebnisse aus Studienregistern oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht

Ausschlusskriterium ist jeweils das Nichterfüllen von mindestens einem der definierten Einschlusskriterien.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die eingeschlossenen Studien werden mittels CONSORT-Kriterien beschrieben und das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene wird gemäß den Vorgaben aus Anhang 4-E bewertet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Zur Bewertung des Zusatznutzens von RDV wurden vier RCT identifiziert, die RDV mit der vom G-BA festgelegten zVT Therapie nach Maßgabe des Arztes (in verschiedenen Operationalisierungen), direkt vergleichen:

- GS-US-540-5774 Part A (GS5774 bzw. GS5774-A): RCT des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von RDV bei Patienten mit moderater COVID-19 in zwei verschiedenen Dosierungsschemata (RDV für fünf Tage – Behandlungsgruppe RDV-5d; RDV für zehn Tage – Behandlungsgruppe RDV-10d) im Vergleich zu Standard of Care (SoC)
- Adaptive COVID-19 Treatment Trial 1 (ACTT-1): RCT Dritter zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von RDV bei hospitalisierten erwachsenen Patienten mit COVID-19 im Vergleich zu Placebo[1]
- CAP-China remdesivir 2 (CAP-2): RCT Dritter zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von RDV bei hospitalisierten erwachsenen Patienten mit schwerer COVID-19 im Vergleich zu Placebo[1]
- World Health Organization COVID-19 Solidarity Trial (SOLIDARITY): RCT Dritter zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von RDV, Hydroxychloroquin, Lopinavir und Interferon beta-1a bei hospitalisierten erwachsenen Patienten mit COVID-19 im Vergleich zu SoC

Aus den in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien werden zu allen relevanten Endpunkten Ergebnisse zum aktuellsten Datenschnitt für die Zulassungspopulation und, sofern auf Basis der verfügbaren Evidenz möglich, getrennt nach Subgruppen vorgelegt.

Dazu ergänzend werden die Ergebnisse der Studie GS-US-540-5773 Part A (GS5773 bzw. GS5773-A) vorgelegt. Die Studie GS5773 ist eine randomisierte Studie des pU zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von RDV bei Patienten mit schwerer COVID-19 in zwei verschiedenen Dosierungsschemata (RDV-5d; RDV-10d). Aufgrund des fehlenden Komparators ist die Studie für die Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet. Die Ergebnisse der Studie werden im vorliegenden Dossier daher ergänzend und insbesondere zum

[1] Bei allen in die Studie eingeschlossenen Patienten ist zusätzlich zur experimentellen Therapie, respektive Placebo eine Therapie nach Maßgabe des Arztes zum Einsatz gekommen. Diese war jeweils operationalisiert als eine Therapie im Sinne des SoC, die die zum jeweiligen Zeitpunkt verfügbaren Empfehlungen zur symptomatischen COVID-19-Therapie beinhaltet hat.

Nachweis der vergleichbaren Wirksamkeit und Sicherheit beider Dosierungsschemata präsentiert.

Zwar liegen aus allen Studien für RDV ausschließlich Daten zu erwachsenen Patienten vor, allerdings ist auf Basis der grundsätzlichen Vergleichbarkeit des Erkrankungsbildes durch die zugrunde liegende virale Ursache von einer Übertragbarkeit der Daten auf die adoleszente Population auszugehen; dies auch basierend auf den Feststellungen der EMA, die die Mindestvoraussetzung für einen Evidenztransfer darstellen.

Im Folgenden (Tabelle 4-1) wird zusammenfassend die Ableitung des Zusatznutzens auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden nur die Endpunkte berücksichtigt, bei denen ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vorliegt und die damit fazitrelevant sind. Für diese Endpunkte werden die Ergebnisse in der Zulassungspopulation und – sofern fazitrelevant und auf Basis der verfügbaren Evidenz möglich – zusätzlich Ergebnisse in Subgruppen dargestellt.

Tabelle 4-1: Gegenüberstellung von Zusatznutzen und geringerem Nutzen durch RDV im Vergleich zur zVT (Therapie nach Maßgabe des Arztes) bei Patienten mit COVID-19 mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn)

Zusatznutzen durch RDV im Vergleich zur zVT	**Geringerer Nutzen durch RDV im Vergleich zur zVT**
• **Mortalität** Zulassungspopulation: Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen Anteil verstorbener Patienten: RR [95%-KI]: 0,82 [0,70; 0,97]; p=0,0181 *Patientengruppe mit erheblichem Vorteil:* *Patienten mit Low-Flow Sauerstofftherapie zu Baseline:* *RR [95%-KI]: 0,30 [0,15; 0,61]; p=0,0009* • **Klinischer Status**[a] Zulassungspopulation: Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen Anteil genesener Patienten zu Tag 14 bzw. 15: RR [95%-KI]: 1,21 [1,08; 1,37]; p=0,0016 Anteil genesener Patienten zu Tag 28: RR [95%-KI]: 1,13 [1,04; 1,22]; p=0,0021 Anteil Patienten mit Verbesserung des klinischen Status zu Tag 14 bzw. 15: RR [95%-KI]: 1,26 [1,12; 1,42]; p=0,0002 Anteil Patienten mit Verbesserung des klinischen Status zu Tag 28: RR [95%-KI]: 1,18 [1,00; 1,39]; p=0,0562	-

Zusatznutzen durch RDV im Vergleich zur zVT	Geringerer Nutzen durch RDV im Vergleich zur zVT
• **Unerwünschte Ereignisse**[b,c] Zulassungspopulation: Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen SUE: RR [95%-KI]: 0,69 [0,55; 0,87]; p=0,0017 Therapieabbrüche aufgrund von UE: RR [95%-KI]: 0,55 [0,35; 0,85]; p=0,0078	

a: Die Ableitung des Zusatznutzens für den Endpunkt klinischer Status beruht auf allen aufgeführten Ergebnissen. Insgesamt zeigt sich über die gesamte Erhebungszeit und die betrachteten Operationalisierungen ein konsistentes Bild eines Vorteils für die RDV-Behandlung gegenüber der zVT hinsichtlich des Endpunkts klinischer Status.
b: Die Ableitung des Zusatznutzens für den Endpunkt UE beruht auf allen aufgeführten Ergebnissen.
c: Im Rahmen der Untersuchung der Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit konnte hinsichtlich UE mit dem PT Respiratorische Insuffizienz in der Studie ACTT-1 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von RDV gezeigt werden (RR [95%-KI]: 0,49 [0,31; 0,77]; p=0,0018). Dieser Behandlungsunterschied zugunsten von RDV spiegelt nicht primär das Nebenwirkungsprofil, sondern die Wirksamkeit von RDV wider und wird daher hier nicht aufgeführt.

KI=Konfidenzintervall, PT=Preferred Term, RDV=Remdesivir, RR=Relatives Risiko, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE=Unerwünschtes Ereignis, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Insbesondere in der hier relevanten Population der hospitalisierten Patienten mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr in Form einer Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder einer anderen nicht-invasiven Beatmung benötigen, ist COVID-19 nicht nur eine akut-symptomatisch sehr belastende und mit potenziellen Multiorgan-Folgeschäden assoziierte, sondern vor allem auch eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung. Entsprechend führt eine wirksame antivirale Therapie in der frühen Phase der COVID-19-assoziierten Pneumonie nicht nur zu einer direkten Verbesserung der hochbelastenden Symptomatik und damit des Gesundheitszustands des Patienten bis hin zur Genesung, sondern verhindert auch die klinische Progression zu einer systemischen hyperinflammatorischen Reaktion und deren klinischer Manifestationen wie akutes Lungenversagen oder akutes Atemnotsyndrom (ARDS) mit potenziell notwendiger intensivmedizinischer Betreuung und (nicht-)invasiver Beatmung. Dies ist insofern patientenrelevant, als dass mit zunehmender Progression das Risiko für eine langanhaltende kritische Erkrankung, vor allem aber auch das Mortalitätsrisiko zunimmt. So ist insbesondere die invasive Beatmung auf der Intensivstation mit einer schlechten Prognose und deutlich erhöhter Morbidität und Mortalität verbunden.

Als direkt antiviral wirksame Substanz verhindert RDV die Replikation des Virus, wodurch die ursächlich durch das Virus ausgelöste Akutsymptomatik verbessert und die konsekutive Entstehung einer systemischen Hyperinflammation und deren klinischer Manifestationen und Folgeschäden vermieden werden. Der patientenrelevante Nutzen einer antiviralen Therapie mit RDV zeigt sich somit nicht nur in der direkten Verbesserung des Gesundheitszustandes und Genesung des Patienten, sondern insbesondere bei relativ frühzeitigem Einsatz auch in der Verhinderung der klinischen Progression zu schweren Verläufen mit ungünstiger Prognose und erhöhter Mortalität.

Unter der Behandlung mit RDV konnten bei Patienten mit Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr in Form einer Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder einer anderen nicht-invasiven Beatmung erfordert, statistisch signifikante Vorteile für die Endpunkte Mortalität und klinischer Status gezeigt werden:

Hinsichtlich der Mortalität ergab sich ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil von beträchtlichem Ausmaß für die Zulassungspopulation gegenüber der zVT Therapie nach Maßgabe des Arztes. Hervorzuheben sind in diesem Zusammenhang insbesondere die Ergebnisse der Teilpopulation der Patienten in der frühen Phase der COVID-19-assoziierten Pneumonie mit Low-Flow Sauerstofftherapie, die einen erheblichen Mortalitätsvorteil einer frühzeitigen RDV-Therapie belegen. Für den Endpunkt klinischer Status, der den Gesundheitszustand des Patienten direkt widerspiegelt, zeigte sich sowohl hinsichtlich des Anteila genesener Patienten als auch des Anteils der Patienten mit Verbesserung des klinischen Status ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von RDV. Ergänzend zum statistisch signifikanten Vorteil bei der Verbesserung des klinischen Status konnte gezeigt werden, dass sich unter RDV-Therapie deutlich weniger Patienten hin zu einer invasiven mechanischen Beatmung oder extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) verschlechtern. RDV hat somit nicht nur einen signifikanten Einfluss auf den Gesundheitszustand und die Genesung, sondern verhindert darüber hinaus auch effektiv die Progression hin zu einer kritischen COVID-19, die mit der Notwendigkeit einer invasiven mechanischen Beatmung oder ECMO und einer deutlich erhöhten Sterblichkeit verbunden ist. Bestätigt wird die Wirksamkeit von RDV zudem durch den statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von RDV hinsichtlich des PT Respiratorische Insuffizienz[2] – dieser zeigt deutlich, dass durch die antivirale Therapie mit RDV eine Verschlechterung der Symptomatik verhindert werden kann und bestätigt damit die positiven Ergebnisse in den Wirksamkeitsendpunkten. Die gezeigten signifikanten Unterschiede sowohl hinsichtlich der Genesungsrate als auch hinsichtlich der Verbesserung des klinischen Status bedeuten eine für den Patienten hochrelevante Verbesserung der Symptomatik und damit einhergehend auch der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und stellen somit einen bedeutsamen Vorteil für den Patienten dar.

Zusätzlich zu den Mortalitäts- und Wirksamkeitsvorteilen weist die Therapie mit RDV eine ausgezeichnete Sicherheit und Verträglichkeit auf, insbesondere im Hinblick auf eine vorrangig unter respiratorischen Symptomen leidende Patientenpopulation. Für SUE ergab sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von RDV von beträchtlichem Ausmaß. Des Weiteren konnte für Therapieabbrüche aufgrund von UE ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von RDV gezeigt werden. Für die weiteren Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit (schwere UE und UE getrennt nach SOC und PT) zeigte sich

[2] Der Behandlungsunterschied zugunsten von RDV besteht für Patienten der Zulassungspopulation in der Studie ACTT-1 hinsichtlich UE mit dem PT Respiratorische Insuffizienz. Darüber hinaus konnte in der Studie ACTT-1 auch ein Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von RDV für Patienten mit schwerer COVID-19 zu Baseline hinsichtlich SUE mit dem PT Respiratorische Insuffizienz gezeigt werden.

kein Unterschied zwischen den Behandlungen, was das sehr günstige Verträglichkeitsprofil von RDV weiterhin eindrücklich bestätigt.

Zusammengefasst steht für Patienten mit COVID-19 mit einer Pneumonie und Sauerstoffbedarf (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn) mit RDV die erste zugelassene, wirksame und sichere antivirale Behandlungsoption zur Verfügung: RDV erhöht nicht nur nachweisbar die Genesungsrate und verbessert den klinischen Status und damit den Gesundheitszustand des Patienten, sondern verhindert zudem effektiv die Krankheitsprogression und senkt insbesondere auch bei frühem Einsatz nachweislich die Mortalität. Insofern stellt die Zulassung von RDV eine deutliche Verbesserung der therapeutischen Optionen für die relevante Patientenpopulation dar.

Insgesamt wird für das zu bewertende Arzneimittel (zbAM) RDV daher ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von RDV im Vergleich zur zVT. Gemäß Label wird RDV angewendet zur Behandlung der COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn) [1].

Patientenpopulation

Die gemäß Indikation zugelassene Patientenpopulation umfasst Erwachsene und Jugendliche (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit COVID-19. Die Patienten müssen eine Pneumonie aufweisen, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn) [1].

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist das Nukleotid-Analogon RDV. Die empfohlene Dosierung von RDV für Patienten ab einem Alter von 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg ist eine Initialdosis von RDV 200 mg an Tag 1, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von RDV 100 mg einmal täglich ab Tag 2. Die Behandlung mit RDV soll mindestens fünf bis maximal zehn Tage fortgeführt werden [1].

Vergleichstherapie

Als zVT wurde vom G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Therapie nach Maßgabe des Arztes festgelegt (G-BA-Beratungsgespräch vom 12. August 2020, Niederschrift vom 8. Oktober 2020). Darunter wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, Behandlung der COVID-19 Erkrankung gewährleistet [2].

Der vom G-BA festgelegten zVT wird gefolgt.

Endpunkte

Folgende Endpunkte werden als patientenrelevant eingestuft und in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen:

- Mortalität
- Wirksamkeit
  - Klinischer Status
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand relevanter Patientenfragebögen
- UE
  - SUE
  - Schwere UE Grad
  - Therapieabbrüche aufgrund von UE
  - UE getrennt nach SOC und PT

Daneben werden ergänzend die Gesamtrate UE und nicht schwerwiegende UE sowie Therapieabbrüche aufgrund von UE getrennt nach SOC und PT berichtet, bei der Ableitung des Zusatznutzens jedoch nicht herangezogen.

Studientypen

Da RCT mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind, liefern sie, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, die für die Nutzenbewertung einer medizinischen Intervention zuverlässigsten Ergebnisse. Entsprechend werden der Zusatznutzenbewertung, sofern möglich, RCT zugrunde gelegt.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Gemäß den im vorherigen Abschnitt 4.2.1 definierten Komponenten der Fragestellung zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von RDV im vorliegenden Anwendungsgebiet wird nach Studien gesucht, die die folgenden Kriterien erfüllen:

Tabelle 4-2: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von RCT für den Vergleich von RDV mit der zVT bei erwachsenen und jugendlichen Patienten

	Einschlusskriterien	**E**	**Ausschlusskriterien**	**A**
Population	Erwachsene und Jugendliche (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit COVID-19 mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn)	1	• Personen ohne COVID-19 • Personen mit COVID-19 ohne Pneumonie • Personen mit COVID-19 mit Pneumonie, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert • Personen mit COVID-19 mit Pneumonie, die eine invasive Sauerstoffzufuhr einschließlich ECMO erfordert • Kinder (im Alter von <12 Jahren oder mit einem Körpergewicht von <40 kg)	1
Intervention	Fünf bis maximal zehn Tage RDV (Initialdosis von 200 mg i.v. an Tag 1, danach 100 mg i.v. einmal täglich)	2	Andere Intervention oder abweichende Dosierungen	2
Vergleichstherapie	Therapie nach Maßgabe des Arztes	3	Andere Vergleichstherapie	3

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet: • Mortalität • Klinischer Status • Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand relevanter Patientenfragebögen • UE	4	Keiner der genannten patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet	4
Studientyp	RCT	5	Nicht-randomisierte, nicht-kontrollierte Studien (Beobachtungsstudien, nicht-interventionelle Studien, einarmige Studien, nicht-vergleichende Studien)	5
Studiendauer[a]	≥5 Tage	6	<5 Tage	6
Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisse aus Studienregistern oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	7	• Review-Artikel • Case Reports • Keine Vollpublikation (z. B. Notes, News, Short Surveys, Conference Abstracts, Poster, Comments) • Studienregistereintrag in dem keine Ergebnisse verfügbar sind • Jeglicher Publikationstyp, in dem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden	7

a: Relevantes Kriterium ist die Behandlungsdauer.
CONSORT=Consolidated Standards of Reporting Trials, COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, ECMO=Extrakorporale Membranoxygenierung; i.v.=Intravenös, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, RDV=Remdesivir, UE=Unerwünschtes Ereignis

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden

(Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliografische Literaturrecherche wird in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt, wobei für jede Datenbank eine sequentielle, individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt wird. Bei allen Recherchen werden nur Studien am Menschen berücksichtigt. Studien an gesunden Teilnehmern werden nicht berücksichtigt. Mithilfe von aktuell validierten Filtern wird eine Einschränkung auf RCT vorgenommen. Für die Suche wird die Plattform OVID verwendet.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche nach RCT mit dem zbAM RDV, die einen direkten Vergleich mit der zVT erlauben, sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt.

Die Details zur Suchstrategie und das Datum der Suche sind in Anhang 4-A beschrieben. Die im Volltext ausgeschlossenen Publikationen sind in Anhang 4-C aufgeführt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Studienregistersuche wird in den Portalen clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU-CTR (www.clinicaltrialsregister.eu) sowie dem ICTRP Suchportal der WHO (apps.who.int/trialsearch) durchgeführt. Für die Suche nach RCT wird nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien mit dem zbAM RDV im Vergleich mit der zVT gesucht.

Die Ergebnisse der Studienregistersuche nach RCT mit dem zbAM RDV, die einen direkten Vergleich mit der zVT erlauben, sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

Die Details zur Suchstrategie und das Datum der Suche sind in Anhang 4-B beschrieben. Die ausgeschlossenen Studien sind im Anhang 4-D aufgeführt.

Zusätzlich wird in dem Clinical Data Suchportal der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA, https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie dem AMIS (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html) nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (Liste der Studien des pU, bibliografische Literaturrecherche oder Studienregistersuche) identifiziert wurden, gesucht. Für diese Suchen erfolgt keine Dokumentation der Suchstrategie.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen[3]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem

[3] Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA erfolgt nach Einträgen zu Studien mit dem zbAM RDV, die bereits anderweitig identifiziert wurden (Liste der Studien des pU, bibliografische Literaturrecherche oder Studienregistersuche). Für diese Suche erfolgt keine Dokumentation der Suchstrategie.

Die Ergebnisse der Suche auf der Internetseite des G-BA nach RCT mit dem zbAM RDV, die einen direkten Vergleich mit der zVT erlauben, sind in Abschnitt 4.3.1.1.4 dargestellt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Das Screening der Ergebnisse aus der bibliografischen Literaturrecherche und der Studienregistersuche wird von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Dabei werden die Studien anhand der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien auf ihre Relevanz geprüft. Im Falle von Diskrepanzen hinsichtlich der Bewertung der Relevanz, findet eine Diskussion zur Klärung des Ein- oder Ausschlusses statt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-E):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

– Verblindung der Endpunkterheber
– Umsetzung des ITT-Prinzips
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Für die Fragestellung relevante Studien werden hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgt entsprechend der Vorgaben der Dossiervorlage. Basis der Bewertung sind Informationen aus dem klinischen Studienbericht (CSR) (falls vorhanden), Registereinträgen oder aus Volltextpublikationen der jeweiligen klinischen Studien.

Bewertung des Verzerrungspotenzials

Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte werden untersucht. Entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V werden dabei folgende Aspekte bewertet [3]:

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- Ergebnisunabhängige Berichterstattung
- Sonstige Aspekte (z. B. intransparenter Patientenfluss)

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-Treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisunabhängige Berichterstattung
- Sonstige Aspekte (z. B. Behandlung fehlender Werte und Drop-outs)

Die Bewertungen des Verzerrungspotenzials der Einzelstudien werden tabellarisch zusammengefasst. Gemäß Verfahrensordnung wird das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Abschließend wird unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte das Verzerrungspotenzial auf Ebene der Endpunkte als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft. Von einem „niedrigen“ Verzerrungspotenzial wird ausgegangen, wenn mit großer

Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Eine relevante Verzerrung liegt vor, falls sich die Aussagen und Schlussfolgerungen bezüglich der Ergebnisse bei Behebung des verzerrenden Aspektes verändern würden. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss aus der Bewertung. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für jede Studie und jeden Endpunkt richtet sich nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

Eine Bewertung des Verzerrungspotenzials gemäß Anhang 4-F wird nur für vergleichende Studien vorgenommen. Bei nicht-vergleichenden Studien ist aufgrund der fehlenden Referenzbehandlung grundsätzlich von einem erhöhten Verzerrungspotenzial auszugehen.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[4]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[5] bzw. STROBE-Statements[6] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

In die Bewertung einfließende Studien werden anhand von Design-Charakteristika (Studiendesign, Studiendauer, Zahl der randomisierten Patienten, Ort und Zeitraum der Studiendurchführung, Interventionen, primäres Zielkriterium und relevante sekundäre Zielkriterien) beschrieben. Die Beschreibung der Design-Charakteristika deckt die im CONSORT-Statement angegebenen Items 2b bis 14 ab. Darüber hinaus wird der Patientenfluss

[4] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[5] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[6] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

in den Einzelstudien mithilfe der Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart dargestellt. Nicht-randomisierte Studien werden anhand des Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design (TREND)-Statements beschrieben.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Für in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studien wird die untersuchte Studienpopulation genau charakterisiert. Hierfür werden neben demografischen und prognostischen Charakteristika auch die den Krankheitsstatus beschreibenden Faktoren der Studienpopulation betrachtet.

Relevante demografische bzw. prognostische Charakteristika zu Baseline umfassen

- Alter,
- Geschlecht,
- Body Mass Index (BMI),
- Region und

- Hochrisiko-Komorbiditäten (z. B. kardiale Erkrankungen, Stoffwechselerkrankungen, Lungenerkrankungen, Adipositas)[7].

Als krankheitsbeschreibende Faktoren werden, sofern verfügbar,

- Klinischer Status/Beatmungsstatus anhand einer Ordinalskala,
- Dauer der Hospitalisierung vor Behandlungsbeginn und
- Symptomdauer vor Behandlungsbeginn

beschrieben. Darüber hinaus wird die Disposition der Patienten mit Angabe der Gründe für einen vorzeitigen Abbruch der Studie oder der Behandlung beschrieben. Weiterhin wird die Dauer der Behandlung sowie die Beobachtungsdauer der unten aufgeführten Endpunkte betrachtet. Der Patientenfluss der Studien wird in einem Flow-Chart dargestellt.

Die Ergebnisse der Einzelstudien werden mittels patientenrelevanter Endpunkte dargestellt und gegenübergestellt. Die folgenden Endpunkte werden als patientenrelevant und entsprechend als nutzenbewertungsrelevant erachtet:

- Mortalität
- Wirksamkeit
  - Klinischer Status
- UE
  - SUE
  - Schwere UE
  - Therapieabbrüche aufgrund von UE
  - UE getrennt nach SOC und PT

Daneben werden ergänzend die Gesamtrate UE und nicht schwere UE sowie Therapieabbrüche aufgrund von UE getrennt nach SOC und PT berichtet, bei der Ableitung des Zusatznutzens jedoch nicht herangezogen.

Als Effektschätzer für die Einzelstudien werden für binäre Variablen das relative Risiko (RR), das Odds Ratio (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) berechnet. Zur Interpretation der Ergebnisse wird primär das RR herangezogen. Inkonsistenzen zwischen den Effektschätzern (RR und OR) werden diskutiert. Für den Fall, dass bei binären Variablen in mindestens einem Behandlungsarm bei ≤1% der Patienten Ereignisse aufgetreten sind, wird das Peto Odds Ratio (POR) berechnet. Sofern das POR in Abhängigkeit vom jeweiligen Gruppengrößenverhältnis und einer 1,1-fachen tolerierten Abweichung zwischen den in der Publikation von Brockhaus et al. angegebenen maximalen Effektstärken liegt, wird das POR als primär relevant betrachtet

[7] Die Auswahl der Hochrisiko-Komorbiditäten erfolgt auf Basis der Einschätzung und Angaben des RKI [4].

und als Effektschätzer herangezogen [5]. Entsprechend werden Subgruppenanalysen in diesen Fällen ebenfalls basierend auf dem POR berechnet.

Für kontinuierliche Variablen wird die Mittelwertdifferenz (MD) berechnet. Bei einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen wird – sofern keine Responderanalysen durchgeführt werden können – zur Abschätzung der klinischen Relevanz des Unterschieds zusätzlich die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) mittels Hedges‘ g berechnet [6]. Dazu wird die Lage des Konfidenzintervalls (KI) in Bezug auf die Irrelevanzgrenze von 0,2 betrachtet [6].

Als Effektschätzer für Ereigniszeitdaten wird das Hazard Ratio (HR) berechnet. Hierzu wird ein Cox-Regressionsmodell mit der Kovariate Behandlung herangezogen. Zudem wird der p-Wert aus einem Log-Rank-Test berichtet.

Effektschätzer, KI, p-Werte und Heterogenitätsmaße werden, wenn nicht gesondert gekennzeichnet, mittels der im Cochrane Handbuch (www.handbook.cochrane.org) beschriebenen Methodik mit der Software R unter Verwendung des Pakets `meta` zusätzlich berechnet.

In Fällen, in denen auf Basis der verfügbaren Evidenz die Berechnung der zuvor beschriebenen Effektschätzer, KI, p-Werte und Heterogenitätsmaße nicht möglich ist, werden, sofern möglich, abweichende Maße zur Quantifizierung des Behandlungsunterschieds berichtet und dies entsprechend gekennzeichnet.

Im Folgenden wird die Patientenrelevanz und Validität der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte begründet und deren Operationalisierung beschrieben.

Mortalität

Die Gesamtmortalität ist per Definition ein patientenrelevanter Endpunkt. Es ist von grundlegender Bedeutung, ob ein Patient durch die erhaltene Therapie überlebt. Dies bestätigt auch der G-BA: Nach §3 Abs.1 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ [3]. Entsprechend ist die Gesamtmortalität als patientenrelevanter Endpunkt im Sinne der VerfO anzusehen.

Es wird der Anteil verstorbener Patienten betrachtet. Die Operationalisierung als Tod jeglicher Ursache wird gewählt, um einen Selektionsbias aufgrund des Ausschlusses bestimmter Todesfälle auf Basis von vermuteter Kausalität zu vermeiden.

Ergänzend wird die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod betrachtet.

Wirksamkeit

Klinischer Status

Abbildung 1: COVID-19-Phasen

Quelle: Modifiziert nach [7]
ARDS=Akutes Lungenversagen oder akutes Atemnotsyndrom, CRP=C-reaktives Protein, FiO_2=Inspiratorische Sauerstoffkonzentration, IL=Interleukin, LDH=Lactatdehydrogenase, NT-proBNP=N-terminales Pro-B-Natriuretisches Peptid, PaO_2=Sauerstoffpartialdruck, SIRS=Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom

Abbildung 1 veranschaulicht die drei COVID-19-Phasen sowie die damit verbundene Symptomatik [7]: In der **ersten Phase**, der **Frühphase der Infektion**, ist die Symptomatik von Patienten mit COVID-19 unspezifisch und ähnelt mit milden bis moderaten Symptomen, wie trockenem Husten, Fieber oder Schnupfen, der vieler anderer respiratorischer Erkrankungen [8]. Bei bis zu 80% der Patienten klingen die Symptome in der Regel innerhalb weniger Tage spontan bis zur vollständigen Genesung wieder ab [9, 10]. Bei Patienten, deren Infektion entweder durch die körpereigene Immunantwort oder durch therapeutische Maßnahmen in dieser Phase verbleibt, ist die Prognose in der Regel sehr gut [7].

In der **pulmonalen zweiten Phase** kommt es etwa sieben bis zehn Tage nach Symptombeginn zu einer klinischen Verschlechterung [8] mit hohem Fieber und/oder Hypoxämie sowie zur fortschreitenden Entwicklung Pneumonie-ähnlicher Symptomen. Diese zweite Phase der Infektion (pulmonale oder pneumovaskuläre Erkrankung) entspricht einer viralen Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)-Coronavirus (CoV)-2-Pneumonie [7-9]. Im Rahmen einer Pneumonie treten weitere grippeähnliche Symptome (Myalgien, Arthralgien, Cephalgien, Palpitationen, Kreislaufbeschwerden und Diarrhoe) und auch respiratorische Symptome wie Husten (mit oder ohne Auswurf), Fatigue, Brustschmerzen beim Atmen oder Husten sowie speziell bei älteren Patienten neurologische Symptome (Desorientiertheit) auf [11, 12].

Kommt es im Rahmen der mit COVID-19-assoziierten Pneumonie zu einer akuten hypoxämischen respiratorischen Insuffizienz, wird ein Therapieversuch mit High-Flow Sauerstofftherapie oder einer anderen nicht-invasiven Beatmung empfohlen [9]. Auch in dieser Phase steht die Reduktion der Viruslast im Vordergrund, um so eine systemische inflammatorische Reaktion und insbesondere einen Alveolarschaden mit konsekutiver Einschränkung der Sauerstoffversorgung zu verhindern [9].

Der Übergang in die **hyperinflammatorische dritte Phase** erfolgt fließend und manifestiert sich bei einem Teil der Patienten meistens ab der dritten Woche mit einem Sepsis-ähnlichen Krankheitsbild [13]. Es wird angenommen, dass die Hyperinflammationsphase, die bei einigen schwerkranken COVID-19-Patienten auftritt, auf eine übermäßige Entzündungsreaktion mit erhöhten Plasmakonzentrationen von Entzündungsmediatoren (proinflammatorische Zytokine und Chemokine), dem sogenannten Zytokin-Sturm, zurückzuführen ist [9, 10]. Scheinbar löst die verzögerte, aber exzessive Produktion dieser Zytokine und Chemokine eine dysregulierte Immunantwort auf eine COVID-19 aus [10]. Durch die Hyperinflammation kommt es bei kritisch erkrankten COVID-19-Patienten beispielsweise zu einem Alveolarschaden mit klinischer Manifestation in Form eines ARDS und/oder zum klinischen Bild einer Sepsis, respektive eines septischen Schocks mit Multiorganversagen [7, 9, 10]. Es können auch Herzrhythmusstörungen, eine myokardiale Schädigung, Thrombosen, Lungenembolien sowie ein akutes Nierenversagen auftreten [14]. Aufgrund der Vielzahl von Komplikationen im Zusammenhang mit schwerer COVID-19 haben diese Patienten ein erhöhtes Risiko für eine langanhaltende kritische Erkrankung sowie ein erhöhtes Mortalitätsrisiko, das mit der Schwere der Erkrankung zunimmt [4, 8, 14].

Die Indikation zur Aufnahme auf die Intensivstation ist im Regelfall eine Dyspnoe mit erhöhter Atemfrequenz (>25-30 Atemzüge/min), wobei ein Abfall der Sauerstoffsättigung mit Hypoxämie (periphere kapillare Sauerstoffsättigung [SpO_2] <90%) im Vordergrund steht; zudem finden sich oft bereits bilaterale pulmonale Infiltrate/Konsolidierungen oder auch Lungenembolien in der Bildgebung [14]. Eine intensivmedizinische Therapie ist bei ca. 14% der hospitalisierten Patienten indiziert und etwa 56% der Intensivpatienten benötigten eine invasive Beatmung aufgrund eines hypoxämischen respiratorischen Versagens [8]. Die Zeitdauer vom Beginn der Symptome bis zur Aufnahme auf die Intensivstation beträgt etwa acht Tage, die durchschnittliche Verweildauer auf der Intensivstation bei invasiver Beatmung 18 Tage [14]. Bei einer COVID-19 verschlechtert die Notwendigkeit einer Beatmung die Prognose erheblich. Die Sterblichkeitsrate aller Patienten mit COVID-19 liegt in Deutschland aktuell bei 2,8% (Verstorbene: 74.964, bestätigte Fälle gesamt: 2.674.710) (Stand: 23. März 2021) [15]. Bei invasiv mechanisch beatmeten Patienten wurde in einer deutschen Studie mit 10.021 hospitalisierten COVID-19-Patienten eine Sterblichkeitsrate von 53% beobachtet [4, 16]. Hinzu kommt, dass speziell eine invasive Beatmung – obwohl oft lebensrettend – mit akuten Komplikationen wie Pneumothorax, Atemwegsverletzungen und Infektionen einhergehen kann. Durch beatmungsassoziierte Schäden an der Lunge (Überdehnung der Lunge, Lungenschaden durch Scherkräfte, Alveolarschäden) kann es auch zu Langzeitschäden kommen [17, 18].

Zusammengefasst leiden Patienten mit einer COVID-19-assoziierten Pneumonie an einer Vielzahl belastender Symptome, die mit Fortschreiten der Erkrankung an Art und Schwere weiter zunehmen. Ein hospitalisierter COVID-19-Patient mit Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn) erfordert, hat eine besonders belastende Symptomatik und dementsprechend niedrige Lebensqualität: Eine Sauerstoffsättigung <94% äußert sich in vielfältigen, teils diffusen Symptomen, die mit weiter abnehmender Sauerstoffsättigung,

respektive anhaltendem Sauerstoffmangel, zunehmend belastend für den Patienten werden. So zeigen sich zunächst Schwindel, Schwäche und allgemeines Unwohlsein. Im weiteren Verlauf kann es zu Schmerzen in der Brust, Zittern, Schweißausbrüchen, abwechselndem Hitze- und Kältegefühl sowie veränderter Wahrnehmung bis hin zu Bewusstlosigkeit kommen [19]. Zudem verschlechtert sich mit fortschreitender Krankheitsprogression nicht nur die Prognose für den Patienten erheblich, sondern es steigt auch das Risiko für Multiorgan-Langzeitfolgen: So wird aktuell davon ausgegangen, dass neben möglicherweise bleibenden Beeinträchtigungen von intensivpflichtigen und beatmungsbedürftigen Patienten, selbst bei einem leichten Krankheitsverlauf einer SARS-CoV-2-Infektion eine Vielzahl unterschiedlicher Langzeitfolgen (Long-COVID) möglich sind [4, 14].

Entsprechend besteht das wichtigste Therapieziel der Behandlung mit RDV im zugrunde liegenden Anwendungsgebiet darin, die Dauer der SARS-CoV-2-Infektion und damit die Dauer der Symptome zu verkürzen und somit eine möglichst schnelle und vollständige Genesung der Patienten herbeizuführen; ebenso sollen die oftmals rasche Progression der Erkrankung und schwere Verlaufsformen, die zudem mit potenziell schweren Langzeitfolgen (Long-COVID) einhergehen können, möglichst verhindert werden. Der Ansatz von RDV zur Behandlung einer COVID-19 ist kurativ und zielt auf die vollständige Eliminierung von SARS-CoV-2 und konsekutiv Genesung des Patienten ab.

Zur Abbildung der COVID-19-assoziierten Morbidität wird der Endpunkt klinischer Status als patientenrelevanter Endpunkt in Bezug auf die Symptomatik und Heilung der COVID-19 dargestellt. Gemäß der VerfO des G-BA bemisst sich der patientenrelevante therapeutische Effekt eines Arzneimittels unter anderem an der Verbesserung des Gesundheitszustands [3]. Der Endpunkt klinischer Status beschreibt über die erfassten Parameter direkt den Gesundheitszustand und wird entsprechend in den vorliegenden Operationalisierungen als direkt patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt im Anwendungsgebiet der COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab einem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn), eingestuft.

Der Endpunkt klinischer Status wird anhand der Operationalisierungen Genesung und Verbesserung des klinischen Status untersucht. Mit dem Endpunkt klinischer Status in diesen Operationalisierungen kann eine Verbesserung des Gesundheitszustands direkt gemessen werden.

Der klinische Status lässt sich basierend auf Ordinalskalen untersuchen, mit der Hospitalisierungsstatus, Beatmungsstatus sowie der Bedarf an weiterer medizinischer Versorgung erfasst und eingestuft wird. Die in klinischen Studien eingesetzten Ordinalskalen können je nach interessierender Fragestellung eine unterschiedliche Kategorisierung

aufweisen[8]. Dadurch können sich in den in verschiedenen Studien verwendeten Ordinalskalen naturgemäß Unterschiede in der Graduierung, respektive in der Definition der Grade, zeigen; dies jedoch in der Regel nur in geringem Maße [20].

Den gewählten Operationalisierungen liegen jeweils Einstufungen des klinischen Status auf Basis von Ordinalskalen zugrunde. Die dabei betrachteten Ereignisse werden unabhängig von der verwendeten Ordinalskala, wie nachfolgend beschrieben, definiert.

Genesung

Es wird der Anteil genesener Patienten betrachtet. Ein hospitalisierter Patient wird als genesen eingestuft, wenn sich sein Zustand soweit verbessert, dass entweder

- kein Bedarf einer Sauerstofftherapie und kein Bedarf einer laufenden medizinischen Versorgung mehr besteht

oder

- der Patient aus dem Krankenhaus entlassen werden kann.

Ergänzend wird die Zeit von der Randomisierung bis zur Genesung betrachtet.

Verbesserung des klinischen Status

Es wird der Anteil Patienten mit Verbesserung des klinischen Status betrachtet. Die Verbesserung des klinischen Status ist definiert als eine Verbesserung auf der jeweiligen Ordinalskala um mindestens zwei Kategorien gegenüber Baseline.

Ergänzend wird die Zeit von der Randomisierung bis zur Verbesserung des klinischen Status betrachtet.

Unerwünschte Ereignisse

Dem Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil kommt generell bei jeder Therapie eine besondere Bedeutung zu: Neben den erwünschten Wirkungen eines Arzneimittels treten in vielen Fällen auch UE auf, die den Patienten neben der eigentlichen Erkrankung physisch und psychisch belasten können. Die Bedeutung von UE ist abhängig von ihrer Schwere, ihrer Häufigkeit, ihrer Behandelbarkeit, respektive der Reversibilität ihrer Symptome.

Entsprechend werden neben Mortalitäts-, Lebensqualitäts- und Wirksamkeitsparametern auch UE als Endpunkte in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Sowohl der G-BA als auch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erkennen UE als patientenrelevanten Endpunkt an [3, 6].

Die Erhebung von UE erfolgt im Rahmen klinischer Studien standardisiert mittels Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) und nach den Regeln der International

[8] Die Unterschiede im Hinblick auf die in den relevanten Studien verwendeten Ordinalskalen werden in Abschnitt 4.3.1.2.1 erläutert.

Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Good Clinical Practice. Auch die Bewertung des Grads der Schwere von UE (Grad 1-5) wird standardisiert (z. B. gemäß Division of Acquired Immunodeficiency Syndrome [DAIDS]-Graduierung) durchgeführt.

Es wird der Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis betrachtet. Relevante Ereignisse sind SUE, schwere UE (definiert als UE Grad ≥3 bzw. UE Grad 3-4), Therapieabbrüche aufgrund von UE sowie UE getrennt nach SOC und PT. Sofern auf Basis der verfügbaren Evidenz möglich, werden UE getrennt nach SOC und PT gemäß folgender Häufigkeitskriterien selektiert:

- Jegliche UE getrennt nach SOC und PT, die bei ≥10% der Patienten in einem Studienarm oder bei ≥10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- SUE getrennt nach SOC und PT, die bei ≥5% der Patienten in einem Studienarm oder bei ≥10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwere UE getrennt nach SOC und PT, die bei ≥5% der Patienten in einem Studienarm oder bei ≥10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

Sollte eine Selektion der UE getrennt nach SOC und PT gemäß dieser Häufigkeitskriterien nicht möglich sein, werden die in der zugrunde liegenden Evidenz verfügbaren UE getrennt nach SOC und PT herangezogen.

Die Gesamtrate UE, nicht schwere UE sowie Therapieabbrüche aufgrund von UE getrennt nach SOC und PT werden ergänzend dargestellt.

Multiple Ereignisse pro Patient in den jeweiligen Kategorien der UE werden nur einmal gezählt um Doppelungen zu vermeiden.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-

Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung[9] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[10] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität[11, 9] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0{,}05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Meta-Analyse ist ein statistisches Verfahren, um die Ergebnisse mehrerer Studien, die die gleiche Frage untersuchen, quantitativ zu einem Ergebnis zusammenzufassen und dadurch die Aussagekraft (Genauigkeit der Effektschätzer) gegenüber Einzelstudien zu erhöhen.

Sind die in die Nutzenbewertung einzuschließenden Einzelstudien hinreichend ähnlich in ihrer Fragestellung, in ihren Populations- und Designcharakteristika und die zu kombinierenden

[9] Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.
[10] Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
[11] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Studienresultate für die einzelnen Endpunkte hinreichend homogen (Bewertung der Heterogenität auf Basis des Heterogenitätstests), erfolgt die quantitative Zusammenfassung der Studienresultate mittels einer Meta-Analyse.

Für Wirksamkeitsendpunkte werden primär die Resultate aus ITT-Analysen kombiniert, für Endpunkte zur Verträglichkeit, Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden Ergebnisse basierend auf der Safety-Population betrachtet. In Abhängigkeit von der Anzahl der für die Meta-Analysen zur Verfügung stehenden Studien, wird ein Modell mit festen Effekten (FEM) oder ein Modell mit zufälligen Effekten (REM) angewendet. Liegen weniger als fünf Studien vor, basieren alle Meta-Analysen auf einem FEM. Anderenfalls wird ein REM nach der Methode von Knapp-Hartung und der Methode von Paule-Mandel zur Heterogenitätsschätzung herangezogen [21]. Für binäre Variablen wird die Mantel-Haenszel-Methodik und für kontinuierliche Variablen die Inverse-Varianz-Methode verwendet.

Falls Effekt- oder Streuungsmaße der Einzelstudien nicht verfügbar sind, werden diese, wenn möglich, durch Angaben aus den Studienberichten berechnet oder approximiert.

Zur Interpretation der Resultate werden Maße zur Bewertung und Quantifizierung von Heterogenität herangezogen. Die quantitative Untersuchung der statistischen Heterogenität erfolgt mithilfe eines statistischen Heterogenitätstests (Q-Statistik, p-Wert) [22]. Gemäß allgemeiner Methoden des IQWiG wird zur Feststellung statistischer Heterogenität ein Signifikanzlevel von 0,05 verwendet [6]. Ist die statistische Heterogenität nicht bedeutsam (p-Wert des Heterogenitätstests ≥0,05), wird ein zusammenfassender Schätzer berechnet. Im Falle bedeutsamer statistischer Heterogenität (p-Wert des Heterogenitätstests <0,05) werden mögliche Ursachen der Heterogenität diskutiert und mittels Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen untersucht. Bei gleichgerichteten Effekten und statistisch signifikanten Ergebnissen in mindestens zwei der in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien wird, sofern die Studien ein Gesamtgewicht von mindestens 80% am Gesamtschätzer haben, auch bei bedeutsamer statistischer Heterogenität der Gesamtschätzer für die Nutzenbewertung.

Für dichotome Endpunkte wird der Therapieeffekt in der Meta-Analyse anhand des RR und des OR zusammengefasst. Wenn Studien in die Meta-Analyse eingeschlossen werden, in denen in mindestens einem Behandlungsarm ≤1% Ereignisse auftraten, wird – falls sinnvoll – für alle eingeschlossenen Studien das POR berechnet. Sofern das POR in Abhängigkeit vom jeweiligen Gruppengrößenverhältnis und einer 1,1-fachen tolerierten Abweichung zwischen den in der Publikation von Brockhaus et al. angegebenen maximalen Effektstärken liegt, wird das POR als primär relevant betrachtet und für die Meta-Analyse herangezogen [5].

Für stetige Endpunkte werden MD berechnet. Bei einem signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen, wird in diesen Fällen der Unterschied anhand der SMD auf klinische Relevanz geprüft (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Als Effektschätzer für Ereigniszeitdaten wird das HR berechnet.

Effektschätzer, KI, p-Werte und Heterogenitätsmaße werden, wenn nicht gesondert gekennzeichnet, mittels der im Cochrane Handbuch (www.handbook.cochrane.org) beschriebenen Methodik zusätzlich mit der Software R unter Verwendung des Pakets `meta` berechnet.

Die zusammenfassende Darstellung der Resultate der Einzelstudien sowie eine visuelle Einschätzung möglicher Heterogenität der Studienergebnisse erfolgt mithilfe eines Forest-Plots, in dem die Therapieeffekte der Einzelstudien sowie ein zusammenfassender Effektschätzer mit dem entsprechenden KI abgetragen werden. Falls sich in der Meta-Analyse bedeutsame statistische Heterogenität (p-Wert des Heterogenitätstests <0,05) zwischen den Einzelstudien zeigt, die nicht erklärt werden kann, wird zwar ein Gesamtschätzer unter Einschluss aller Studien berechnet, dieser wird jedoch nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

In folgenden Fällen werden keine Meta-Analysen durchgeführt bzw. die Ergebnisse werden nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen:

- Falls nur eine für die Fragestellung relevante RCT zur Verfügung steht.
- Falls die Studien aufgrund klinischer Heterogenität einen zusammenfassenden Schätzer nicht sinnvoll und nicht interpretierbar erscheinen lassen. Klinische Heterogenität versteht sich dabei als die Variabilität zwischen bzw. die Vielfältigkeit (Diversity) bezüglich Studiencharakteristika, Populationscharakteristika, Begleiterkrankungen, Begleitbehandlungen, Endpunktoperationalisierungen, Beobachtungsdauer, etc.

In diesen Fällen werden die Resultate zu patientenrelevanten Endpunkten, wie in der/den Einzelstudie(n) analysiert, dargestellt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Auf Studienebene dienen Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit gegenüber methodischer Variation. Dabei können z. B. die Wahl der Auswertungspopulation (ITT-Population vs. alternative Population), der Imputationsalgorithmus (Observed-Auswertung vs. Last Observation Carried Forward [LOCF]-Imputation), die Endpunktoperationalisierung (Bewertung des Endpunkts über verschiedene Messungen) oder der Einschluss von Patienten, die aus besonderen Gründen nicht in der primären Analyse berücksichtigt wurden, variiert werden. Dabei ist man auf die Verfügbarkeit solcher Analysen aus den Einzelstudien angewiesen.

Des Weiteren können Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse im Rahmen von Meta-Analysen für unter anderem folgende Faktoren durchgeführt werden:

- Qualität/Verzerrungspotenzial der Einzelstudien (Welchen Effekt hatte der Ausschluss von Studien, deren Verzerrungspotenzial als „hoch“ eingestuft wird bzw. die aus bestimmten Gründen abweichende Ergebnisse erwarten lassen?)
- Wahl des Effektmaßes (OR statt RR)

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

– Geschlecht
– Alter
– Krankheitsschwere bzw. –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es werden Subgruppenanalysen durchgeführt, um zu überprüfen, ob der Therapieeffekt über die Subgruppen hinweg konstant ist oder ob es Hinweise auf eine Effektmodifikation gibt. Datenquellen für Subgruppenresultate sind Subgruppenanalysen aus Studienberichten sowie post-hoc Analysen. Folgende Subgruppen werden getrennt betrachtet:

- Alter,
- Geschlecht,
- Region,
- Anzahl an Hochrisiko-Komorbiditäten zu Baseline

sowie als Maß der Krankheitsschwere:

- Sauerstoffbedarf/Beatmungsstatus zu Baseline anhand einer Ordinalskala und
- Symptomdauer vor Behandlungsbeginn (<7 Tage, ≥7 Tage).

In Abschnitt 4.3.1.3.2 werden die Cut-offs und die Relevanz der Subgruppenanalysen begründet.

Den Modulvorlagen entsprechend werden Subgruppenanalysen nur dann dargestellt und als relevant erachtet, wenn mindestens zehn Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen und bei binären Endpunkten zudem in einer Subgruppe mindestens zehn Ereignisse beobachtet wurden. Für UE getrennt nach SOC und PT werden Subgruppenanalysen durchgeführt, sofern für die jeweilige SOC bzw. den jeweiligen PT auf Basis der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vorliegt.

Grundsätzlich werden Subgruppenanalysen für jeden Endpunkt für die primär relevante Analyse betrachtet.

Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen werden mittels Interaktionstests bewertet. Zur Identifikation von Effektmodifikationen wird für binäre und kontinuierliche Variablen ein auf dem Q-Test basierender p-Wert herangezogen. Bedeutsame

Heterogenität zwischen den Subgruppen wird ab einem p-Wert von <0,05 angenommen. Sofern fazitrelevant, führt diese Effektmodifikation zu getrennten Nutzenaussagen.

Eine detaillierte tabellarische Darstellung von Subgruppenresultaten erfolgt nur für Subgruppenanalysen, die einen statistisch signifikanten Interaktionstest (p-Wert <0,05) aufweisen. Alle weiteren Subgruppenanalysen werden lediglich ergänzend in Anhang 4-H anhand der Ausgabe der statistischen Analysesoftware dargestellt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen[12]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[13] oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)[14] und Rücker (2012)[15] vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[16].

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden

[12] Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.
[13] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.
[14] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[15] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[16] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[17, 18, 19]

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Da keine indirekten Vergleiche durchgeführt werden, wird auf die Beschreibung der Methodik verzichtet.

[17] Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.
[18] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[19] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

– Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
– Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
– Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein", Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-3: Liste der Studien des pU – RCT mit dem zbAM

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
GS5774	nein	ja	abgeschlossen	Studiendauer: 28 Tage (±5 Tage) Datenschnitte: 26. Mai 2020 (Interimsanalyse Part A) 8. Juli 2020 (Finale Analyse Part A) 1. September 2020 (Finale Analyse Part B)[a]	Part A: 5 Tage RDV 10 Tage RDV Fortführung von SoC Part B: 5 oder 10 Tage RDV
ACTT-1[b,c]	ja	nein	abgeschlossen	Studiendauer: 29 Tage Datenschnitte: 22. April 2020 (Interimsanalyse 1) 29. Mai 2020 (Interimsanalyse 2) 25. Juni 2020 (Finale Analyse)	10 Tage RDV 10 Tage Placebo

a: Da aus Part A vergleichende Daten aus dieser Studie vorliegen, werden die Ergebnisse aus dem nicht vergleichenden Part B nicht dargestellt.
b: Bei der ACTT-1 handelt es sich um eine Studie Dritter. Allerdings wurden im Rahmen des Zulassungsprozesses für RDV die Ergebnisse der Studie ACTT-1 vom pU in Form eines Studienberichts aufgearbeitet. Dieser wird der vorliegenden Nutzenbewertung zugrunde gelegt. Daher wird diese Studie hier aufgeführt.
c: Als weitere Studiennummern der ACTT-1 werden die DMID-Protokollnummer 20-0006, die INSIGHT Protokollnummer 010 sowie die Gilead-Protokollnummer CO-US-540-5776 genannt.
pU=Pharmazeutischer Unternehmer, RDV=Remdesivir, SoC=Standard of Care

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in der Tabelle 4-3 haben den Stand vom 4. Februar 2021.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-4: Studien des pU, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zbAM

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
Nicht zutreffend.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zbAM

Die umfassende bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zbAM RDV wurde am 4. Februar 2021 durchgeführt. Diese erzielte insgesamt 421 Treffer (ohne Duplikate), die zunächst auf Grundlage von Titel und Abstract nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien überprüft wurden.

Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zbAM

Es wurden sieben Publikationen zu vier Studien identifiziert, die für die Bewertung von RDV relevant sind: Eine Publikation zur Studie GS5774 [23], zwei Publikationen zur Studie ACTT-1 [24, 25], zwei Publikationen und ein Erratum zur Studie CAP-2 [26-28] und eine Publikation zur Studie SOLIDARITY [29].

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zbAM

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studien-registers/der Studien-ergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pU enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
GS5774	Clinicaltrials.gov [30] EU-CTR [31] WHO-ICTRP [32]	ja	ja	abgeschlossen
ACTT-1	Clinicaltrials.gov [33] WHO-ICTRP [34]	ja[b]	ja	abgeschlossen
CAP-2	Clinicaltrials.gov [35] WHO-ICTRP [36]	nein	ja	abgebrochen
SOLIDARITY	Clinicaltrials.gov [37] EU-CTR [38] WHO-ICTRP [39-41]	nein	ja	laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
b: Im Rahmen des Zulassungsprozesses für RDV wurden die Ergebnisse der Studie ACTT-1 vom pU in Form eines Studienberichts aufgearbeitet. Dieser wird der vorliegenden Nutzenbewertung zugrunde gelegt.

EU-CTR=European Union Clinical Trials Register, ICTRP=International Clinical Trials Registry Platform, pU=Pharmazeutischer Unternehmer, RDV=Remdesivir, WHO=Weltgesundheitsorganisation

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in der Tabelle 4-5 haben den Stand vom 4. Februar 2021.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zbAM

Studie	Relevante Quellen[a]	Studie in Liste der Studien des pU enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/ Studienergebnis-datenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA=Gemeinsamer Bundesausschuss, pU=Pharmazeutischer Unternehmer				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA wurde auf Studien beschränkt, die bereits in der Liste der Studien des pU, der bibliografischen Literaturrecherche oder Studienregistersuche als relevant für die vorliegende Nutzenbewertung identifiziert wurden. Es konnten keine zusätzlichen Quellen (Daten zu Studienmethodik oder -ergebnissen) zu den Studien GS5774, CAP-2, ACTT-1 oder SOLIDARITY identifiziert werden, die für die Bewertung von RDV in der Population der Erwachsenen und Jugendlichen relevant sind.

Die Angaben in der Tabelle 4-6 haben den Stand vom 4. Februar 2021.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien

(exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zbAM

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zbAM (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studien-berichte (ja/nein [Zitat])**	**Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])**
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
GS5774	nein	ja	nein	ja [42]	ja [30-32]	ja [23]
ACTT-1	ja	nein	ja	ja[e] [43]	ja [33, 34]	ja [24, 25]
CAP-2	nein	nein	ja	nein	ja [35, 36]	ja [26-28]
SOLIDARITY	nein	nein	ja	nein	ja [37-41]	ja [29]

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.
e: Im Rahmen des Zulassungsprozesses für RDV wurden die Ergebnisse der Studie ACTT-1 vom pU in Form eines Studienberichts aufgearbeitet. Dieser wird der vorliegenden Nutzenbewertung zugrunde gelegt.
G-BA=Gemeinsamer Bundesausschuss, pU=Pharmazeutischer Unternehmer, RDV=Remdesivir, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls

Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zbAM

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
Studien des pharmazeutischen Unternehmers						
GS5774-A[a]	Phase III, RCT, offen, parallel, multizentrisch	Jugendliche und Erwachsene mit moderater COVID-19	5 Tage RDV (RDV-5d): n=199 10 Tage RDV (RDV-10d): n=197 SoC: n=200 Zulassungspopulation[b]: 5 Tage RDV (RDV-5d): n=31 10 Tage RDV (RDV-10d): n=24 SoC: n=38	Studiendauer: Screening: 2 Tage Behandlung: 5 oder 10 Tage Follow-up: 28 Tage (±5 Tage)[c] Datenschnitte: Siehe Tabelle 4-3	Ort: 105 Zentren weltweit (Deutschland, Frankreich, Hongkong, Italien, Korea, Niederlande, Singapur, Spanien, Schweiz, Taiwan, UK, USA) Zeitraum: 03/2020 – 06/2020	Primärer Endpunkt: Klinischer Status an Tag 11 basierend auf einer 7-Punkte-Ordinalskala Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: • Mortalität • Genesung • UE
Studien Dritter						
ACTT-1	Phase III, RCT, adaptiv, doppelblind, Placebo-kontrolliert, parallel, international. multizentrisch	Erwachsene mit COVID-19 und Evidenz für eine Beein-trächtigung der unteren Atemwege	10 Tage RDV (RDV-10d): n=541 10 Tage Placebo (Placebo-10d): n=521 Zulassungspopulation[b]: 10 Tage RDV (RDV-10d): n=327 10 Tage Placebo (Placebo-10d): n=301	Studiendauer: Screening: 2 Tage Behandlung: 10 Tage Follow-up: 29 Tage Datenschnitte: Siehe Tabelle 4-3	Ort: 60 Zentren weltweit (Dänemark, Deutschland, Griechenland, Japan, Korea, Mexiko, Singapur, Spanien, UK, USA) Zeitraum: 02/2020 – 04/2020	Primärer Endpunkt: Zeit bis zur Genesung basierend auf einer 8-Punkte-Ordinalskala Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: • Mortalität • UE

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
CAP-2	Phase III, RCT, doppelblind, Placebo-kontrolliert, parallel, international, multizentrisch	Erwachsene mit bestätigter schwerer SARS-CoV-2-Infektion und radiologisch bestätigter Pneumonie	10 Tage RDV (RDV-10d): n=158 10 Tage Placebo (Placebo-10d): n=79	Studiendauer: Screening: k. A. Behandlung: 10 Tage Follow-up: 28 Tage Datenschnitte: k. A.	Ort: 10 Zentren in China (Wuhan, Hubei) Zeitraum: 02/2020 – 04/2020	Primärer Endpunkt: Zeit bis zur klinischen Verbesserung basierend auf einer 6-Punkte-Ordinalskala Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: • Mortalität • UE
SOLIDARITY	RCT, adaptiv, offen, parallel, international, multizentrisch	Erwachsene mit COVID-19	10 Tage RDV (RDV-10d): n=2.750 SoC: n=2.725 Weitere Interventionen[d] Zulassungspopulation[b]: 10 Tage RDV (RDV-10d): n=1.828 SoC: n=1.811	Studiendauer: Screening: k. A. Behandlung: 10 Tage Follow-up: 28 Tage Datenschnitte: k. A.	Ort: 405 Zentren weltweit (Ägypten, Albanien, Argentinien, Brasilien, Belgien, Finnland, Frankreich, Honduras, Indien, Indonesien, Iran, Irland, Italien, Kolumbien, Kuwait, Libanon, Litauen, Luxemburg, Malaysia, Nordmazedonien, Norwegen, Österreich, Pakistan, Peru, Philippinen, Saudi-Arabien, Schweiz, Spanien und Südafrika) Zeitraum: 03/2020 – 03/2023	Primärer Endpunkt: Mortalität (während des Krankenhausaufenthalts) Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: Keine

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
a: Die Studie GS5774 ist eine zweiteilige Studie: Part A wurde in einem randomisierten und offenen Parallelgruppendesign durchgeführt, in dem neben einer fortgeführten Behandlung mit SoC, jeweils einmal täglich entweder mit RDV für fünf Tage (RDV-5d), RDV für zehn Tage (RDV-10d) oder ausschließlich mit SoC behandelt wurde. Im einarmigen Part B (Extension Treatment Group) wurden Patienten neben einer fortgeführten Behandlung mit SoC mit RDV über zehn Tage behandelt. b: Dem hier relevanten Anwendungsgebiet entsprechend werden für die Nutzenbewertung Patienten eingeschlossen, die zu Baseline Bedarf an zusätzlichem Sauerstoff (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung) aufwiesen. c: Gemäß Studienprotokoll waren bis Tag 14 tägliche Untersuchungen und zu Tag 28 (±5 Tage) eine letzte Follow-up-Untersuchung geplant. d: In der Studie SOLIDARITY wurden weitere Interventionen untersucht. Da diese für die vorliegende Nutzenbewertung nicht von Interesse sind, wird im Weiteren ausschließlich der für die Nutzenbewertung relevante Vergleich von RDV-10d und SoC betrachtet. CoV=Coronavirus, COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, d=Tag, k. A.=Keine Angabe, n=Anzahl der randomisierten Patienten, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, RDV=Remdesivir, SARS=Severe Acute Respiratory Syndrome, SoC=Standard of Care, UE=Unerwünschtes Ereignis, UK=Vereinigtes Königreich, USA=Vereinigte Staaten von Amerika					

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zbAM

Studie	**RDV-5d**	**RDV-10d**	**zVT**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
Studien des pharmazeutischen Unternehmers				
GS5774-A	200 mg RDV i.v. an Tag 1 gefolgt von 100 mg RDV i.v. einmal täglich an den Tagen 2-5 + SoC	200 mg RDV i.v. an Tag 1 gefolgt von 100 mg RDV i.v. einmal täglich an den Tagen 2-10 + SoC	SoC	Die Patienten wurden vor Studieneinschluss mit SoC behandelt und führten diese Behandlung fort.
Studien Dritter				
ACTT-1	-	200 mg RDV i.v. an Tag 1 gefolgt von 100 mg RDV i.v. einmal täglich an den Tagen 2-10 ± SoC	200 mg Placebo i.v. an Tag 1 gefolgt von 100 mg Placebo i.v. einmal täglich an den Tagen 2-10 ± SoC	k. A.
CAP-2	-	200 mg RDV i.v. an Tag 1 gefolgt von 100 mg RDV i.v. einmal täglich an den Tagen 2-10	200 mg Placebo i.v. an Tag 1 gefolgt von 100 mg Placebo i.v. einmal täglich an den Tagen 2-10	k. A.
SOLIDARITY	-	200 mg RDV i.v. an Tag 1 gefolgt von 100 mg RDV i.v. einmal täglich an den Tagen 2-10 + SoC	SoC	Die Patienten sollten vor Studieneinschluss keine Behandlung mit einer Studienmedikation erhalten haben.

d=Tag, i.v.=Intravenös, k. A.=Keine Angabe, RDV=Remdesivir, SoC=Standard of Care, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zbAM (Studie GS5774-A, ITT-Population)

Studie GS5774-A	**RDV-5d N=31**	**RDV-10d N=24**	**zVT N=38**
Alter (Jahre)			
MW (SD)	55,8 (12,78)	52,3 (16,22)	59,5 (14,19)
Median (min; max)	58,0 (28; 88)	51,5 (25; 88)	60,0 (31; 89)
Alter, n (%)			
<65 Jahre	26 (83,9)	18 (75,0)	26 (68,4)
≥65 Jahre	5 (16,1)	6 (25,0)	12 (31,6)
Geschlecht, n (%)			
Männlich	15 (48,4)	17 (70,8)	25 (65,8)
Weiblich	16 (51,6)	7 (29,2)	13 (34,2)
BMI (kg/m^2)			
N	29	24	37
MW (SD)	27,1 (5,01)	31,0 (9,94)	28,8 (7,19)
Median (min; max)	26,1 (19; 37)	28,2 (22; 63)	27,7 (21; 54)
Region, n (%)			
Europa	24 (77,4)	11 (45,8)	25 (65,8)
Rest der Welt	7 (22,6)	13 (54,2)	13 (34,2)
Klinischer Status/Beatmungsstatus anhand der 7-Punkte-Ordinalskala[a], n (%)			
Kategorie 3	2 (6,5)	1 (4,2)	2 (5,3)
Kategorie 4	29 (93,5)	23 (95,8)	36 (94,7)
Dauer der Hospitalisierung vor Behandlungsbeginn (Tage)			
MW (SD)	2,4 (2,95)	3,2 (5,57)	4,7 (7,08)
Median (min; max)	1,0 (0; 15)	2,0 (0; 28)	2,0 (0; 33)
Symptomdauer vor Behandlungsbeginn (Tage)			
MW (SD)	10,6 (7,13)	12,2 (7,55)	11,8 (5,41)
Median (min; max)	9,0 (3; 37)	10,0 (1; 40)	10,5 (5; 26)
Hochrisiko-Komorbiditäten[b], n (%)			
SOC Kardiale Erkrankungen	0	5 (20,8)	7 (18,4)
SOC Vaskuläre Erkrankungen	13 (41,9)	9 (37,5)	20 (52,6)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	8 (25,8)	11 (45,8)	8 (21,1)
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (3,2)	4 (16,7)	3 (7,9)

Studie GS5774-A	**RDV-5d N=31**	**RDV-10d N=24**	**zVT N=38**
SOC Leber- und Gallenerkrankungen	0	3 (12,5)	3 (7,9)
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	5 (16,1)	2 (8,3)	5 (13,2)
PT, welche "Diabetes mellitus" enthalten	2 (6,5)	3 (12,5)	10 (26,3)
Adipositas, definiert als BMI ≥30 kg/m²	9 (31,0)	7 (29,2)	11 (29,7)
Anzahl an Hochrisiko-Komorbiditäten[b], n (%)			
0	10 (32,3)	6 (25,0)	8 (21,1)
1	8 (25,8)	6 (25,0)	10 (26,3)
≥2	13 (41,9)	12 (50,0)	20 (52,6)

a: Zur Bewertung des klinischen Status wurde eine 7-Punkte-Ordinalskala herangezogen; die Zusammensetzung der Ordinalskala ist Tabelle 4-15 zu entnehmen.
b: Die Auswahl der Hochrisiko-Komorbiditäten erfolgte post hoc auf Basis der Einschätzung und Angaben des RKI [4]

BMI=Body Mass Index, d=Tag, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten in der Kategorie, PT=Preferred Term, RDV=Remdesivir, RKI=Robert Koch-Institut, SD=Standardabweichung, SOC=Systemorganklasse, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 4-11: Patientendisposition – RCT mit dem zbAM (Studie GS5774-A, Safety-Population)

Studie GS5774-A	**RDV-5d N=31**	**RDV-10d N=24**	**zVT N=38**
Vorzeitiger Abbruch der Studienbehandlung	4 (12,9)	11 (45,8)	nicht zutreffend[a]
Gründe			
Patientenentscheidung	2 (50,0)	0	nicht zutreffend[a]
Krankenhausentlassung	2 (50,0)	11 (100)	nicht zutreffend[a]
Behandlung bis Datenschnitt abgeschlossen	27 (87,1)	13 (54,2)	nicht zutreffend[a]
Vorzeitiger Abbruch der Studie	2 (6,5)	2 (8,3)	8 (21,1)
Gründe			
Einverständnis zurückgezogen	2 (100)	0	1 (12,5)
Tod	0	0	4 (50,0)
Lost-to-follow-up	0	2 (100)	3 (37,5)
Studie abgeschlossen	29 (93,5)	22 (91,7)	30 (78,9)

a: Da den Patienten im Vergleichsarm keine spezifische Behandlung verabreicht wurde, ist dies nicht zutreffend.
d=Tag, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, RDV=Remdesivir, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 4-12: Behandlungs- und Beobachtungsdauer – RCT mit dem zbAM (Studie GS5774-A)

Studie GS5774-A	**RDV-5d N=31**	**RDV-10d N=24**	**zVT N=38**
Behandlungsdauer (Tage)			
MW (SD)	4,6 (1,11)	7,6 (3,05)	nicht zutreffend[a]
Median (min; max)	5,0 (1; 6)	10,0 (2; 10)	
Beobachtungsdauer für Mortalität[b] (Tage)			
MW (SD)	25,9 (6,91)	27,4 (6,80)	23,9 (9,98)
Median (min; max)	28,0 (1; 33)	28,0 (4; 38)	28,0 (2; 41)
Beobachtungsdauer für klinischer Status[c] (Tage)			
MW (SD)	25,9 (6,91)	27,4 (6,80)	23,9 (9,98)
Median (min; max)	28,0 (1; 33)	28,0 (4; 38)	28,0 (2; 41)
Beobachtungsdauer für unerwünschte Ereignisse[d] (Tage)			
MW (SD)	25,9 (6,91)	27,3 (6,62)	23,9 (9,98)
Median (min; max)	28,0 (1; 33)	28,0 (4; 35)	28,0 (2; 41)

a: Da den Patienten im Vergleichsarm keine spezifische Behandlung verabreicht wurde, kann keine Behandlungsdauer berechnet werden.
b: Zeit von Behandlungsbeginn bis zum Tod oder letzten Studientag
c: Zeit von Behandlungsbeginn bis zur letzten Visite bei Patienten mit mindestens einer Erhebung des klinischen Status nach Baseline
d: Zeit von Behandlungsbeginn bis zur letzten Dosis + 30 Tage (bei RDV-Patienten) bzw. bis zum letzten Studientag (bei SoC-Patienten)
d=Tag, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, RDV=Remdesivir, SD=Standardabweichung, SoC=Standard of Care, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Studien Dritter

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zbAM (Studien ACTT-1, CAP-2 und SOLIDARITY, ITT-Population)

Studie	ACTT-1[a]		CAP-2		SOLIDARITY[a]	
	RDV-10d N=459	**zVT N=444**	**RDV-10d N=158**	**zVT N=78**	**RDV-10d N=2.743**	**zVT N=2.708**
Alter (Jahre)						
MW (SD)	58,9 (14,5)	59,7 (15,3)	k. A.		k. A.	
Median (IQR bzw. min; max)[b]	59,0 (21; 94)	61,0 (21; 95)	66,0 (57,0-73,0)	64,0 (53,0-70,0)		
Alter, n (%)						
<50 Jahre	-		k. A.		961 (35,0)	952 (35,2)
50-69 Jahre					1.282 (46,7)	1.287 (47,5)
<65 Jahre	297 (64,7)	270 (60,8)			-	
≥65 Jahre	162 (35,3)	174 (39,2)				
≥70 Jahre	-				500 (18,2)	469 (17,3)
Geschlecht, n (%)						
Männlich	294 (64,1)	289 (65,1)	89 (56,3)	51 (65,4)	1.706 (62,2)	1.725 (63,7)
Weiblich	165 (35,9)	155 (34,9)	69 (43,7)	27 (34,6)	1.037 (37,8)	983 (36,3)
BMI (kg/m²)						
N	412	402	k. A.		k. A.	
MW (SD)	31,15 (7,77)	30,97 (7,61)				
Median (min; max)	29,5 (14,4; 69,5)	29,2 (18,1; 64,8)				

Studie	ACTT-1[a]		CAP-2		SOLIDARITY[a]	
	RDV-10d N=459	**zVT N=444**	**RDV-10d N=158**	**zVT N=78**	**RDV-10d N=2.743**	**zVT N=2.708**
Region, n (%)						
Nordamerika	374 (81,5)	366 (82,4)			-	
Lateinamerika	-		-		470 (17,1)	514 (19,0)
Europa	68 (14,8)	64 (14,4)			-	
Europa und Kanada	-				715 (26,1)	698 (25,8)
Asien	17 (3,7)	14 (3,2)	158 (100)	78 (100)	-	
Asien und Afrika	-		-		1.558 (56,8)	1.496 (55,2)
Klinischer Status/Beatmungsstatus anhand der 8- bzw. 6-Punkte-Ordinalskala[c] bzw. Sauerstoffbedarf/Beatmungsstatus[d], n (%)						
Kat. 3 (Kat. 2) Kein Bedarf einer zusätzlichen Sauerstofftherapie	0	0	0	3 (3,8)[e]	661 (24,1)	664 (24,5)
Kat. 4 (Kat. 2) Kein Bedarf einer zusätzlichen Sauerstofftherapie	21 (4,6)	17 (3,8)				
Kat. 5 (Kat. 3) Bedarf einer zusätzlichen Sauerstofftherapie (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie)	213 (46,4)	179 (40,3)	129 (81,6)	65 (83,3)	1.828 (66,6)	1.811 (66,9)
Kat. 6 (Kat. 4) Bedarf einer zusätzlichen Sauerstofftherapie (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie)	87 (19,0)	95 (21,4)	28 (17,7)	9 (11,5)		
Kat. 7 (Kat. 5) Invasive mechanische Beatmung	130 (28,3)	151 (34,0)	0	1 (1,3)[e]	254 (9,3)	233 (8,6)
Kat. 8 (Kat. 6) -	0	0	1 (0,6)[e]	0		
Fehlende Angabe	8 (1,7)	2 (0,5)	0	0	0	0
Symptomdauer vor Behandlungsbeginn bzw. bis zur Randomisierung[f] (Tage)						
N	458	442	k. A.		k. A.	
MW (SD)	9,8 (5,7)	10,1 (5,1)				
Median (IQR bzw. min; max)[b]	9,0 (0; 46)	9,0 (1; 34)	11 (9-12)	10 (9-12)		

Studie	ACTT-1[a]		CAP-2		SOLIDARITY[a]	
	RDV-10d N=459	**zVT N=444**	**RDV-10d N=158**	**zVT N=78**	**RDV-10d N=2.743**	**zVT N=2.708**
Komorbiditäten, n (%)						
Hypertension	228 (49,7)	230 (51,8)	72 (45,6)	30 (38,5)	k. A.	
Diabetes mellitus	k. A.		40 (25,3)	16 (20,5)	707 (25,8)	666 (24,6)
Koronare Herzerkrankungen	61 (13,3)	50 (11,3)	15 (9,5)	2 (2,6)	k. A.	
Herzerkrankungen	k. A.				571 (20,8)	567 (20,9)
Typ 1 Diabetes mellitus	6 (1,3)	3 (0,7)				
Typ 2 Diabetes mellitus	142 (30,9)	138 (31,1)			k. A.	
Adipositas	214 (46,6)	212 (47,7)				
Asthma	58 (12,6)	52 (11,7)			139 (5,1)	139 (5,1)
Bösartige Neubildungen	33 (7,2)	30 (6,8)				
Chronische Atemwegserkrankung	34 (7,4)	38 (8,6)	k. A.			
Immunschwäche	22 (4,8)	30 (6,8)			k. A.	
Chronische Nierenerkrankung	28 (6,1)	25 (5,6)				
Kongestive Herzinsuffizienz	25 (5,4)	26 (5,9)				
Lebererkrankung	10 (2,2)	10 (2,3)			36 (1,3)	41 (1,5)
Notwendigkeit einer zusätzlichen Sauerstoffgabe	11 (2,4)	3 (0,7)			k. A.	
Chronische Lungenerkrankung	k. A.				151 (5,5)	145 (5,4)

Studie	ACTT-1[a]		CAP-2		SOLIDARITY[a]	
	RDV-10d N=459	**zVT N=444**	**RDV-10d N=158**	**zVT N=78**	**RDV-10d N=2.743**	**zVT N=2.708**
Anzahl an Komorbiditäten, n (%)						
0	79 (17,2)	73 (16,4)	k. A.		k. A.	
1	110 (24,0)	124 (27,9)				
≥2	260 (56,6)	244 (55,0)				
Fehlende Angabe	10 (2,2)	3 (0,7)				

a: Aus der verfügbaren Evidenz zu den Studien ACTT-1 und SOLIDARITY liegen zu einzelnen Endpunkten bzw. Operationalisierungen der Endpunkte Ergebnisse für die der Zulassung entsprechende Teilpopulation vor, jedoch keine Erhebungen zur Charakterisierung der Studienpopulation. Die Studienpopulation wird daher jeweils anhand der verfügbaren Erhebungen beschrieben.
b: Für die Studie CAP-2 wurde die IQR berichtet. Für die Studie ACTT-1 wurden Minimum und Maximum berichtet.
c: Zur Bewertung des klinischen Status wurde in der Studie CAP-2 eine 6-Punkte-Ordinalskala und in der Studie ACTT-1 eine 8-Punkte-Ordinalskala herangezogen; die Zusammensetzung der jeweiligen Ordinalskala ist Tabelle 4-15 zu entnehmen.
d: In der Studie SOLIDARITY wurde keine Ordinalskala eingesetzt. Es erfolgte ausschließlich eine Bestimmung des Sauerstoffbedarfs/Beatmungsstatus bei Studieneintritt kategorisiert nach kein Bedarf einer zusätzlichen Sauerstofftherapie vs. Bedarf einer zusätzlichen Sauerstofftherapie (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie) vs. invasive mechanische Beatmung.
e: Patienten in dieser Kategorie sind nicht durch die Zulassung abgedeckt. Da der Anteil dieser Patienten an der Studienpopulation jedoch unter 20% beträgt, kann die komplette Studienpopulation herangezogen werden.
f: Für die Studie CAP-2 wurde die Dauer bis zum Behandlungsbeginn berichtet. Für die Studie ACTT-1 wurde die Dauer bis zur Randomisierung berichtet.

BMI=Body Mass Index, d=Tag, IQR=Interquartilsrange, k. A.=Keine Angabe, Kat.=Kategorie, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten in der Kategorie, RDV=Remdesivir, SD=Standardabweichung, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 4-14: Patientendisposition – RCT mit dem zbAM (Studien ACTT-1, CAP-2 und SOLIDARITY)

Studie **Population**	**ACTT-1** **ITT-Population**		**CAP-2** **Safety-Population**		**SOLIDARITY** **ITT-Population**	
	RDV-10d **N=459**	**zVT** **N=444**	**RDV-10d** **N=155**	**zVT** **N=78**	**RDV-10d** **N=2.743**	**zVT** **N=2.708**
Vorzeitiger Abbruch der Studienbehandlung	267 (58,2)	244 (55,0)	36[a]			
Gründe						
Genesung	176 (38,3)	119 (26,8)	k. A.			
UE	47 (10,2)	66 (14,9)	18 (11,6)	4 (5,1)		
Einnahme(n) verpasst	18 (3,9)	24 (5,4)				
Tod	14 (3,1)	19 (4,3)				
Prüfarzt-Entscheidung	3 (0,7)	1 (0,2)				
Freiwilliger Ausstieg durch Patient	5 (1,1)	6 (1,4)			k. A.	
Freiwilliger Ausstieg durch Patient, Übergang zur Komfortversorgung	3 (0,7)	6 (1,4)	k. A.			
Krankenhausverlegung	1 (0,2)	1 (0,2)				
Ein-/Ausschluss-kriterien nicht mehr erfüllt	0	1 (0,2)				
Protokollverletzung	0	1 (0,2)				
Andere Gründe			14[a]			
Behandlung bis Datenschnitt abgeschlossen	182 (39,7)	197 (44,4)	k. A.		k. A.	

Studie **Population**	**ACTT-1** **ITT-Population**		**CAP-2** **Safety-Population**		**SOLIDARITY** **ITT-Population**	
	RDV-10d **N=459**	**zVT** **N=444**	**RDV-10d** **N=155**	**zVT** **N=78**	**RDV-10d** **N=2.743**	**zVT** **N=2.708**
Vorzeitiger Abbruch der Studie	12 (2,6)	7 (1,6)	k. A.		k. A.	
Gründe						
UE	4 (0,9)	0	k. A.			
Freiwilliger Ausstieg durch Patient	5 (1,1)	3 (0,7)				
Freiwilliger Ausstieg durch Patient, Übergang zur Komfortversorgung	2 (0,4)	2 (0,5)				
Krankenhausverlegung	1 (0,2)	1 (0,2)				
Prüfarztentscheidung	0	1 (0,2)				
Studie abgeschlossen	437 (95,2)[b]	434 (97,7)[b]	k. A.		k. A.	

a: In der verfügbaren Publikation wird lediglich die Gesamtanzahl der Patienten berichtet.
b: Einschließlich genesener und verstorbener Patienten

d=Tag, k. A.=Keine Angabe, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, RDV=Remdesivir, UE=Unerwünschtes Ereignis, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studiendesign

Eingesetzte Ordinalskalen in den Studien GS5774-A, ACTT-1 und CAP-2[20]

In den Studien GS5774-A, ACTT-1 und CAP-2 wurden leicht voneinander abweichende Ordinalskalen zur Bewertung des klinischen Status eingesetzt. Die Unterschiede sind nur gering und betreffen ausschließlich Populationen, die nicht vom Anwendungsgebiet umfasst und damit in der vorliegenden Bewertung nicht relevant sind (nicht hospitalisierte Patienten, respektive Patienten, die keinen Bedarf einer zusätzlichen Sauerstofftherapie haben). In der folgenden Tabelle 4-15 werden die eingesetzten Ordinalskalen einander gegenübergestellt. Die im vorliegenden Dossier betrachtete Population der hospitalisierten Patienten mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr in Form einer Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder einer anderen nicht-invasiven Beatmung erfordert, ist durch eine Umrahmung hervorgehoben.

[20] In der Studie SOLIDARITY wurden keine Ergebnisse basierend auf einer Ordinalskala berichtet. Für die in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde eine Kategorisierung gemäß ihres Sauerstoffbedarfs/Beatmungsstatus bei Studieneintritt vorgenommen. Für das vorliegende Anwendungsgebiet sind ausschließlich Patienten mit Bedarf einer zusätzlichen Sauerstofftherapie (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie) bei Studieneintritt relevant (siehe Tabelle 4-19).

Tabelle 4-15: Vergleich der Ordinalskalen in den Studien GS5774-A, ACTT-1 und CAP-2

8-Punkte-Ordinalskala (ACTT-1)		**7-Punkte-Ordinalskala (GS5773-A[a], GS5774-A)**		**6-Punkte-Ordinalskala (CAP-2)**	
1	Nicht hospitalisiert, keine Beeinträchtigung der Aktivität	**7**	Nicht hospitalisiert	**1**	Entlassung oder Erreichen der Entlassungskriterien (definiert als klinische Genesung, Normalisierung der Pyrexie, Atemfrequenz <24 Atemzüge/min, SpO_2 >94% bei Raumluft und Linderung des Hustens, alles für ≥72 Stunden)
2	Nicht hospitalisiert, Einschränkung der Aktivität, Sauerstoffbedarf zu Hause oder beides				
3	Hospitalisiert, kein Bedarf einer zusätzlichen Sauerstofftherapie und kein Bedarf einer laufenden medizinischen Versorgung	**6**	Hospitalisiert, kein Bedarf einer zusätzlichen Sauerstofftherapie und kein Bedarf einer laufenden medizinischen Versorgung	**2**	Hospitalisiert, kein Bedarf einer Sauerstofftherapie
4	Hospitalisiert, kein Bedarf einer zusätzlichen Sauerstofftherapie, aber Bedarf einer weiteren medizinischen Versorgung (im Zusammenhang mit COVID-19 oder aus anderen Gründen)	**5**	Hospitalisiert, kein Bedarf einer zusätzlichen Sauerstofftherapie, aber Bedarf einer fortlaufenden medizinischen Versorgung (der COVID-19 oder aus anderen medizinischen Gründen)		
5	Hospitalisiert, benötigt zusätzlichen Sauerstoff	**4**	Hospitalisiert, erhält Low-Flow Sauerstofftherapie	**3**	Hospitalisiert aufgrund des Bedarfs einer Sauerstofftherapie (jedoch keine High-Flow Sauerstofftherapie oder nicht-invasive Beatmung)
6	Hospitalisiert, nicht-invasiv beatmet oder erhält High-Flow Sauerstofftherapie	**3**	Hospitalisiert, nicht-invasiv beatmet oder erhält High-Flow Sauerstofftherapie	**4**	Hospitalisiert aufgrund des Bedarfs einer nicht-invasiven Beatmung oder High-Flow Sauerstofftherapie
7	Hospitalisiert, invasiv mechanisch beatmet oder erhält ECMO	**2**	Hospitalisiert, invasiv mechanisch beatmet oder erhält ECMO	**5**	Hospitalisiert aufgrund des Bedarfs einer invasiven mechanischen Beatmung oder ECMO
8	Tod	**1**	Tod	**6**	Tod

a: Die nicht-kontrollierte Studie GS5773-A wird in Abschnitt 4.3.2.3 ergänzend dargestellt.

COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, ECMO=Extrakorporale Membranoxygenierung, SpO_2=Periphere kapillare Sauerstoffsättigung

Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Studie GS5774-A

Die Studie GS5774-A wurde in einem randomisierten und offenen Parallelgruppendesign durchgeführt. Es wurden erwachsene Patienten[21] mit COVID-19 eingeschlossen und, neben einer fortgeführten Behandlung mit SoC, jeweils einmal täglich entweder mit RDV für fünf Tage (RDV-5d), RDV für zehn Tage (RDV-10d) oder ausschließlich mit SoC behandelt. RDV wurde in der Studie gemäß aktueller Fachinformation verabreicht: 200 mg i.v. an Tag 1, gefolgt von jeweils 100 mg i.v. einmal täglich für maximal zehn Tage.

Die Patienten wurden durch ein interaktives Webdialogsystem (IWRS) im Zuteilungsverhältnis 1:1:1 auf die Behandlungsarme randomisiert. Die Randomisierung erfolgte nicht-stratifiziert.

Nach einer zwei-tägigen Screening-Phase wurden die Patienten fünf bzw. zehn Tage in einem offenen Design behandelt. Dem Studienprotokoll entsprechend fanden bis Tag 14 tägliche Untersuchungen statt. Anschließend wurde zu Tag 28 (±5 Tage) eine letzte Follow-up-Untersuchung durchgeführt.

Die Studie war international und multizentrisch. Die Zentren erstreckten sich auf die folgenden Länder: Deutschland, Frankreich, Hongkong, Italien, Korea, Niederlande, Singapur, Spanien, Schweiz, Taiwan, Vereinigtes Königreich (UK) und Vereinigte Staaten von Amerika (USA).

Studien Dritter

Studie ACTT-1

Die Studie ACTT-1 wurde in einem randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Parallelgruppendesign durchgeführt. Es wurden erwachsene Patienten mit COVID-19 eingeschlossen und, neben einer fortgeführten Behandlung mit SoC, jeweils einmal täglich entweder für zehn Tage mit RDV (200 mg i.v. an Tag 1, gefolgt von jeweils 100 mg i.v. einmal täglich an den Tagen 2-10) oder Placebo (analog zu RDV) behandelt. Falls die SoC-Behandlung gemäß lokaler schriftlicher Richtlinien oder Leitlinien zur Behandlung der COVID-19 oder SARS-CoV-2-Infektion Lopinavir/Ritonavir (Kaletra®), Hydroxychloroquin oder andere Wirkstoffe enthält (z. B. solche die auf die Immunantwort des Wirts abzielen), war die Fortführung dieser Behandlung nach Maßgabe des Arztes in beiden Armen gestattet.

Die Patienten wurden durch ein IWRS im Zuteilungsverhältnis 1:1 auf die Behandlungsarme randomisiert. Dabei wurde nach Studienzentrum und Krankheitsschwere zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses (schwere Erkrankung [Bedarf an invasiver oder nicht-invasiver

[21] Laut Einschlusskriterien waren auch Jugendliche im Alter von ≥12 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥40 kg zugelassen. Da jedoch nur ein jugendlicher Patient rekrutiert wurde, wird die Teilpopulation der jugendlichen Patienten mit COVID-19 nicht separat betrachtet. Für RDV liegen somit ausschließlich Daten zu erwachsenen Patienten vor. Allerdings ist auf Basis der grundsätzlichen Vergleichbarkeit des Erkrankungsbildes durch die zugrunde liegende virale Ursache von einer Übertragbarkeit der Daten zu Erwachsenen auf die adoleszente Population auszugehen; dies auch basierend auf den Feststellungen der EMA, die die Mindestvoraussetzung für einen Evidenztransfer darstellen.

mechanischer Beatmung, Bedarf an zusätzlicher Sauerstoffversorgung, SpO_2 ≤94% bei Raumluft und/oder Atemfrequenz ≥24 Atemzüge/min] vs. milde/moderate Erkrankung [SpO_2 >94% und Atemfrequenz <24 Atemzüge/min ohne Bedarf an zusätzlicher Sauerstoffversorgung]) stratifiziert.

Die Patienten wurden zehn Tage in einem doppelblinden Design behandelt und traten anschließend in eine bis Tag 29 dauernde Follow-up-Phase ein.

Die Studie war international und multizentrisch. Die Zentren erstreckten sich auf die folgenden Länder: Dänemark, Deutschland, Griechenland, Japan, Korea, Mexiko, Singapur, Spanien, UK und USA.

Studie CAP-2

Die Studie CAP-2 wurde in einem randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Parallelgruppendesign durchgeführt. Es wurden erwachsene Patienten mit COVID-19 eingeschlossen und jeweils einmal täglich entweder für zehn Tage mit RDV (200 mg i.v. an Tag 1, gefolgt von jeweils 100 mg i.v. einmal täglich an den Tagen 2-10) oder Placebo (analog zu RDV) behandelt.

Die Patienten wurden mittels Blockrandomisierung im Verhältnis 2:1 auf eine Behandlung mit RDV oder Placebo randomisiert. Dabei wurde nach Bedarf an zusätzlicher Sauerstoffversorgung (kein Bedarf oder Bedarf an Sauerstoffversorgung durch nasale Kanüle oder Maske [Low-Flow Sauerstoff] vs. High-Flow Sauerstoff, nicht-invasive Beatmung, invasive Beatmung oder ECMO) stratifiziert.

Die Patienten wurden zehn Tage in einem doppelblinden Design behandelt und traten anschließend in eine bis Tag 28 dauernde Follow-up-Phase ein.

Die Studie wurde an zehn Zentren in der chinesischen Stadt Wuhan durchgeführt.

Die Studie wurde vor Erreichen der geplanten Fallzahl beendet. Das Rekrutierungsziel konnte nicht erreicht werden, da die strengen Maßnahmen zu einem Rückgang der Neuerkrankungen führten. Zudem hatte die eingeschränkte Verfügbarkeit von Krankenhausbetten zur Folge, dass Patienten erst spät im Krankheitsverlauf im Krankenhaus aufgenommen wurden.

Studie SOLIDARITY

Die Studie SOLIDARITY wurde in einem randomisierten und offenen Parallelgruppendesign durchgeführt. Es wurden erwachsene Patienten mit COVID-19 eingeschlossen und neben einer fortgeführten Behandlung mit SoC jeweils einmal täglich entweder für zehn Tage mit RDV (200 mg i.v. an Tag 1, gefolgt von jeweils 100 mg i.v. einmal täglich an den Tagen 2-10) oder ausschließlich mit SoC behandelt.

Die Patienten wurden durch die Website der Studie im Zuteilungsverhältnis 1:1 auf die Behandlungsarme randomisiert.

Die Patienten wurden zehn Tage in einem offenen Design behandelt und traten anschließend in eine bis Tag 28 dauernde Follow-up-Phase ein.

Die Studie war international und multizentrisch. Die Zentren erstreckten sich auf die folgenden Länder: Ägypten, Albanien, Argentinien, Brasilien, Belgien, Finnland, Frankreich, Honduras, Indien, Indonesien, Iran, Irland, Italien, Kolumbien, Kuwait, Libanon, Litauen, Luxemburg, Malaysia, Nordmazedonien, Norwegen, Österreich, Pakistan, Peru, Philippinen, Saudi Arabien, Schweiz, Spanien und Südafrika.

Operationalisierung und Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Nachfolgend wird erläutert, warum die in den angeführten Studien unter SoC eingesetzten Therapien der vom G-BA festgelegten zVT Therapie nach Maßgabe des Arztes entsprechen:

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die zVT Therapie nach Maßgabe des Arztes operationalisiert als eine Therapie im Sinne des SoC, die die zum jeweiligen Zeitpunkt verfügbaren Empfehlungen zur symptomatischen COVID-19-Therapie beinhaltet hat und bei allen Patienten zum Einsatz gekommen ist. Ein etablierter SoC mit graduierten Therapieempfehlungen für COVID-19-Erkrankte lag zum Zeitpunkt der Studienplanung und -durchführung aufgrund der Neuheit der Erkrankung und der rasanten Ausbreitung sowie der teilweise unvorhersehbaren Komplikationen und des individuellen Krankheitsverlaufs nicht vor. Auch zum jetzigen Zeitpunkt gibt es noch keinen SoC im Sinne eines allgemein empfohlenen und/oder allgemein klinisch eingesetzten Therapieschemas. Ganz im Gegenteil werden weiterhin viele Substanzen auf ihre Wirksamkeit hin untersucht und der Behandlungsstandard laufend um neue Ergebnisse ergänzt oder auch wieder reduziert, wobei naturgemäß nach wie vor experimentelle und off-label Therapien zum Einsatz kommen. Entsprechend werden Therapieempfehlungen derzeit oftmals befristet erstellt und hochfrequent aktualisiert. Grundlage für die jeweiligen Therapieentscheidungen zur symptomatischen Behandlung der Patienten waren neben der eventuell eigenen Erfahrung Erfahrungsberichte aus anderen Kliniken und Ländern, jedoch keine von Fachgesellschaften erarbeiteten Therapieempfehlungen oder Leitlinien. Dies entspricht der Festlegung des G-BA, der konstatiert, dass „aufgrund der dynamischen Entwicklung der Kenntnisse zum Krankheitsgeschehen und der Studienlage zum jetzigen Zeitpunkt keine eindeutige Therapieempfehlung entsprechend der Kriterien evidenzbasierter Medizin abgeleitet werden kann“ und die Therapie nach Maßgabe des Arztes versteht als „Therapie, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte Behandlung der COVID-19 Erkrankung gewährleistet“. Dabei erwähnt der G-BA explizit die frühzeitige Sauerstoffgabe und potenziell mechanische Beatmung, Thromboseprophylaxe/therapeutische Antikoagulation, die Prävention von Sekundärinfektionen, leitliniengerechte Sepsistherapie sowie Dexamethason [2].

In der GS5774-A wurden als häufigste Begleittherapien (bei ≥20% der Patienten in mindestens einem Arm) Paracetamol, Enoxaparin, Azithromycin, Ceftriaxon, Hydroxychloroquin, Lopinavir und Ritonavir eingesetzt. Paracetamol ist ein allgemein gut verträgliches Arzneimittel zur Bekämpfung von Schmerzen und Fieber und gehört zu den weltweit am häufigsten verwendeten Schmerzmitteln. Enoxaparin ist ein Antikoagulans, das die

Gerinnungshemmung katalysiert. Der Wirkstoff wird daher vor allem zur Thrombose- und Embolieprophylaxe verwendet [44]. Bei einer COVID-19 kann es, insbesondere bei schweren Infektionen der Atemwege, zu kardiovaskulären Erkrankungen mit unter anderem venösen thromboembolischen Ereignissen kommen [4]. Schwer erkrankte COVID-19-Patienten können zudem unter weiteren Infektionen leiden. Die Antibiotika Azithromycin und Ceftriaxon werden zur gleichzeitigen Bekämpfung einer bakteriellen Infektion etwa der oberen oder unteren Atemwege eingesetzt. Ferner wurden die, während der Studienlaufzeit vielversprechenden Arzneimittel zur Behandlung der COVID-19, Hydroxychloroquin, Lopinavir und Ritonavir eingesetzt.

In der Studie ACTT-1 richtete sich die begleitende Medikation an dem Versorgungsstandard des jeweiligen Krankenhauses. Im Weiteren kamen Kortikosteroide, antivirale Medikamente (Polymerase- und Protease-Inhibitoren), entzündungshemmende Medikamente (unter anderem monoklonale Antikörper gegen Zytokine) und potenzielle Medikamente für COVID-19 (unter anderem Hydroxychloroquin/Chloroquin) zum Einsatz.

In der Studie CAP-2 konnten die Patienten als Begleittherapien Lopinavir und Ritonavir, Interferone und Kortikosteroide erhalten. Des Weiteren kamen Blutdruckmedikamente und Antibiotika zum Einsatz.

In der Studien SOLIDARITY wurden als Begleittherapien Kortikosteroide, Plasma von rekonvaleszenten Patienten und Interleukin (IL)-6-Rezeptor-Inhibitoren eingesetzt. Zusätzlich zu den als Studienmedikation eingesetzten Substanzen konnten weitere Interferone und antivirale Medikamente verwendet werden.

SoC in den hier vorliegenden Studien richtete sich somit nach der klinischen Präsentation des Patienten (Symptome, Komorbiditäten, bisheriger Krankheitsverlauf) und umfasste neben Standardmaßnahmen wie Sauerstoffgabe und Infusionen individuelle Medikationen (teils experimentell oder off-label) oder Präventionsmaßnahmen in Übereinstimmung mit den Bestimmungen des jeweiligen Zentrums – der SoC in den Studien entspricht somit vollumfänglich einer Therapie nach Maßgabe des jeweiligen Arztes.

Studienpopulation

Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Studie GS5774-A

In die Studie GS5774-A wurden erwachsene Patienten eingeschlossen, die eine durch PCR-Test bestätigte SARS-CoV-2-Infektion aufwiesen, wobei der PCR-Test weniger als fünf Tage vor Randomisierung durchgeführt worden sein sollte. Die Patienten mussten außerdem hospitalisiert sein und eine gegen COVID-19 gerichtete Behandlung benötigen. Zudem mussten die Patienten eine SpO_2 >94% bei Raumluft zum Zeitpunkt des Screenings aufweisen und es musste ein radiographischer Nachweis von Lungeninfiltraten vorliegen.

Ausschlusskriterien waren unter anderem die Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung zum Zeitpunkt des Screenings, Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-

Aminotransferase (AST) >5 x oberer Normwert (ULN), geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) nach Cockcroft-Gault <50 mL/min, Schwangerschaft oder bekannte Hypersensitivitäten gegenüber der Studienbehandlung, den Metaboliten oder Hilfsstoffen.

Aufgrund der Zulassungsbeschränkung von RDV auf Patienten mit COVID-19 mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr in Form einer Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder einer anderen nicht-invasiven Beatmung erfordert, kann für die vorliegende Nutzenbewertung lediglich die Teilpopulation der Patienten der Studie GS5774-A betrachtet werden, die diesen Kriterien entspricht. Demnach wird die Studienpopulation auf Patienten eingeschränkt, die zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns eine Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie bekamen oder nicht-invasiv beatmet wurden.

Insgesamt wurden 596 Patienten in die Studie GS5774-A randomisiert; 199 Patienten wurden dem RDV-5d-Arm, 197 Patienten dem RDV-10d-Arm und 200 Patienten dem SoC-Arm zugeteilt, wobei 191 RDV-5d-Patienten und 193 RDV-10d-Patienten mindestens eine Behandlung erhielten. Dem zugelassenen Anwendungsgebiet von RDV entsprechen Patienten, die den Kategorien 3 und 4 der in der Studie eingesetzten 7-Punkte-Ordinalskala (siehe Tabelle 4-15) zugeordnet wurden. Daher umfasst die Zulassungspopulation 93 Patienten (31 RDV-5d-Patienten, 24 RDV-10d-Patienten, 38 SoC-Patienten), wobei alle RDV-5d- und RDV-10d-Patienten mindestens eine Behandlung erhielten. In Tabelle 4-16 ist die Zuordnung der Patienten zu den verschiedenen Kategorien der Ordinalskala dargestellt. Die Kategorien, die der Zulassungspopulation entsprechen, sind durch eine Umrahmung hervorgehoben.

Tabelle 4-16: Zuordnung zu den Kategorien der 7-Punkte-Ordinalskala in der Studie GS5774-A

Studie GS5774-A	**RDV-5d N=191**	**RDV-10d N=193**	**zVT N=200**
Zuordnung zu den Kategorien der 7-Punkte-Ordinalskala[a], n (%)			
Kategorie 3	2 (1,0)	1 (0,5)	2 (1,0)
Kategorie 4	29 (15,2)	23 (11,9)	36 (18,0)
Kategorie 5	160 (83,8)	163 (84,5)	160 (80,0)
Kategorie 6	0	6 (3,1)	2 (1,0)

a: Die Zusammensetzung der Ordinalskala ist Tabelle 4-15 zu entnehmen.
d=Tag, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten in der Kategorie, RDV=Remdesivir, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Im Weiteren wird ausschließlich auf die zugelassene und damit nutzenbewertungsrelevante Teilpopulation der Studie GS5774-A Bezug genommen.

Die Patienten im RDV-5d-Arm waren im Median 58 Jahre alt und 48% der Patienten waren männlich. Die Patienten im RDV-10d-Arm waren im Median 52 Jahre alt und 71% der Patienten waren männlich. Die Patienten im SoC-Arm waren im Median 60 Jahre alt und 66% der Patienten waren männlich. Die Patienten des RDV-5d-Arms wiesen einen medianen BMI

von 26 kg/m², die Patienten des RDV-10d-Arms und des SoC-Arms wiesen einen medianen BMI von 28 kg/m² auf. Der überwiegende Anteil der RDV-5d-Patienten (77%) sowie der SoC-Patienten (66%) wurde in Europa eingeschlossen. Unter den RDV-10d-Patienten wurden 46% in Europe eingeschlossen.

Zur Bewertung des klinischen Status wurde die 7-Punkte-Ordinalskala (siehe Tabelle 4-15) eingesetzt. Der Großteil der hier betrachteten Teilpopulation wurde zu Baseline der Kategorie 4 der Ordinalskala zugeordnet (RDV-5d: 94%, RDV-10d: 96%, SoC: 95%).

Die Patienten des RDV-5d-Arms wurden im Median einen Tag vor Behandlungsbeginn hospitalisiert und hatten im Median neun Tage vor Behandlungsbeginn Symptome. Die Patienten des RDV-10d-Arms wurden im Median zwei Tage vor Behandlungsbeginn hospitalisiert, wobei sie im Median zehn Tage vor Behandlungsbeginn Symptome aufwiesen. Patienten des SoC-Arms wurden im Median ebenfalls zwei Tage vor Behandlungsbeginn hospitalisiert und zeigten im Median seit elf Tagen vor Behandlungsbeginn Symptome.

Keine Hochrisiko-Komorbiditäten wiesen 32% der RDV-5d-Patienten, 25% der RDV-10d-Patienten und 21% der SoC-Patienten auf, eine Hochrisiko-Komorbidität wiesen 26% der RDV-5d-Patienten, 25% der RDV-10d-Patienten und 26% der SoC-Patienten auf. Mindestens zwei Hochrisiko-Komorbiditäten hatten 42% der Patienten im RDV-5-Arm, 50% der Patienten im RDV-10d-Arm und 53% der Patienten im SoC-Arm.

Die Behandlung vorzeitig beendet haben 13% der Patienten im RDV-5d-Arm und 46% der Patienten im RDV-10d-Arm. Die Gründe für ein vorzeitiges Behandlungsende waren Patientenentscheidung oder Krankenhausentlassung. Die Studie brachen 7% der RDV-5d-Patienten, 8% der RDV-10d-Patienten und 21% der SoC-Patienten vorzeitig ab. Die Gründe für einen Studienabbruch waren Einverständnis zurückgezogen, Tod oder Lost-to-follow-up.

Insgesamt kann hinsichtlich aller Aspekte von einer guten Balanciertheit zwischen den Behandlungsarmen ausgegangen werden.

Für Wirksamkeitsendpunkte wurde das Full-Analysis-Set (FAS) als primäres Analyse-Set herangezogen, das aus allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben (sofern sie auf eine Behandlung mit RDV randomisiert wurden), besteht. Die Patienten wurden in der Analyse jeweils gemäß der in der Randomisierung zugewiesenen Behandlung berücksichtigt; im Weiteren wird das FAS als ITT-Population bezeichnet. Die Safety-Population ist identisch definiert und entspricht daher dem FAS, respektive der ITT-Population.

Die Daten in der vorliegenden Nutzenbewertung basieren auf der finalen Analyse der Studie GS5774-A; der Datenschnitt wurde am 8. Juli 2020 durchgeführt.

Studien Dritter

Studie ACTT-1

In die Studie ACTT-1 wurden erwachsene Patienten eingeschlossen, die mit Symptomen, die auf eine COVID-19 hindeuten, ins Krankenhaus eingeliefert wurden. Die Patienten mussten eine laborbestätigte SARS-CoV-2-Infektion aufweisen, die durch einen PCR-Test oder einen anderen kommerziellen oder öffentlichen Test festgestellt wurde. Zudem war entweder der Nachweis einer radiografischen Infiltration mittels bildgebender Verfahren, SpO_2 ≤94% bei Raumluft, Bedarf an zusätzlichem Sauerstoff oder Bedarf an mechanischer Beatmung erforderlich.

Ausschlusskriterien waren unter anderem Schwangerschaft oder Stillen, ALT oder AST >5 x ULN, eGFR <30 mL/min (auch bei Patienten, die eine Hämodialyse oder Hämofiltration erhalten) oder Allergien gegenüber der Studienbehandlung.

Die Patienten wurden nach der Krankheitsschwere entsprechend der folgenden Definition in Patienten mit schwerer und Patienten mit mild-moderater COVID-19 stratifiziert:

- Schwere COVID-19: Bedarf einer mechanischen Beatmung, Sauerstoffbedarf und SpO_2 ≤94% bei Raumluft oder Tachypnoe (Atemfrequenz ≥24 Atemzüge/min)
- Milde bis moderate COVID-19: SpO_2 >94% und Atemfrequenz <24 Atemzüge/min ohne zusätzlichen Sauerstoff

Die Beurteilung der Krankheitsschwere und Stratifizierung erfolgte zunächst bei Randomisierung und wurde zu Baseline noch einmal neu durchgeführt. In der Folge wurden weitere 54 Patienten der Gruppe der Patienten mit schwerer COVID-19 zugeordnet.

Insgesamt wurden 1.062 Patienten in die Studie ACTT-1 randomisiert; 541 Patienten wurden dem RDV-10d-Arm und 521 Patienten dem Placebo-10d-Arm zugeteilt, wobei 532 Patienten mindestens eine RDV-Behandlung und 516 Patienten mindestens eine Placebo-Behandlung erhielten[22]. Dem zugelassenen Anwendungsgebiet von RDV entsprechen Patienten, die den Kategorien 5 und 6 der in der Studie eingesetzten 8-Punkte-Ordinalskala (siehe Tabelle 4-15) zugeordnet wurden. Daher umfasst die Zulassungspopulation 628 Patienten (327 RDV-10d-Patienten, 301 Placebo-10d-Patienten), wobei 325 Patienten mindestens eine RDV-Behandlung und 300 Patienten mindestens eine Placebo-Behandlung erhielten. In Tabelle 4-17 ist die Zuordnung der Patienten zu den verschiedenen Kategorien der Ordinalskala, insgesamt und getrennt nach Krankheitsschwere (schwere und mild-moderate COVID-19 zum Zeitpunkt der Randomisierung), dargestellt. Die Kategorien, die der Zulassungspopulation entsprechen, sind durch eine Umrahmung hervorgehoben.

[22] Einer der auf Placebo randomisierten Patienten wurde mit RDV behandelt.

Tabelle 4-17: Zuordnung zu den Kategorien der 8-Punkte-Ordinalskala in der Studie ACTT-1

Studie ACTT-1	**RDV-10d**			**zVT**		
	Mild-moderat N=82	**Schwer N=459**	**Insgesamt N=541**	**Mild-moderat N=77**	**Schwer N=444**	**Insgesamt N=521**
Zuordnung zu den Kategorien der 8-Punkte-Ordinalskala[a], n (%)						
Kategorie 4	54 (65,9)	21 (4,6)	75 (13,9)	46 (59,7)	17 (3,8)	63 (12,1)
Kategorie 5	19 (23,2)	213 (46,4)	232 (42,9)	24 (31,2)	179 (40,3)	203 (39,0)
Kategorie 6	8 (9,8)	87 (19,0)	95 (17,6)	3 (3,9)	95 (21,4)	98 (18,8)
Kategorie 7	1 (1,2)	130 (28,3)	131 (24,2)	3 (3,9)	151 (34,0)	154 (29,6)
Fehlende Angabe	0	8 (1,7)	8 (1,5)	1 (1,3)	2 (0,5)	3 (0,6)

a: Die Zusammensetzung der Ordinalskala ist Tabelle 4-15 zu entnehmen.
d=Tag, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten in der Kategorie, RDV=Remdesivir, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie ACTT-1 beträgt der Anteil der RDV-10d-Patienten im Anwendungsgebiet 60% und der Anteil der Placebo-10d-Patienten im Anwendungsgebiet 58%. Der Anteil der RDV-10d-Patienten bzw. der Placebo-10d-Patienten mit schwerer COVID-19 zum Zeitpunkt der Randomisierung, die der Zulassungspopulation entsprechen, beträgt 65% bzw. 62%. Legt man die Patienten mit mild-moderater COVID-19 zum Zeitpunkt der Randomisierung zugrunde, beträgt der Anteil der zulassungskonformen RDV-10d-Patienten 33% und der Anteil der zulassungskonformen Placebo-10d-Patienten 35%.

Aus der vorliegenden Evidenz sind zu einzelnen Endpunkten bzw. Operationalisierungen oder Unterendpunkten Ergebnisse für die der Zulassung entsprechende Teilpopulation der Studie ACTT-1 verfügbar. Diese werden in den Abschnitten 4.3.1.3.1.1 bis 4.3.1.3.1.3 dargestellt und bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt. Für den Endpunkt UE werden neben den verfügbaren Ergebnissen für die Zulassungspopulation auch Ergebnisse auf Basis der gesamten Safety-Population oder der Population der Patienten mit schwerer COVID-19 zu Baseline dargestellt. Diese Ergebnisse werden aufgrund der eingeschränkten Datenverfügbarkeit ergänzend berichtet und dienen der weiteren Einordnung des Sicherheitsprofils von RDV. Darüber hinaus liegen vereinzelt Subgruppenergebnisse vor, die im Rahmen der Untersuchung der für die vorliegende Indikation relevanten Subgruppen herangezogen werden können (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Die folgende Beschreibung der Studienpopulation basiert auf der Population der Patienten, die bei Randomisierung in die Gruppe mit schwerer COVID-19 stratifiziert wurden; dies vor dem Hintergrund, dass keine Beschreibung der zulassungskonformen Teilpopulation der Studie ACTT-1 vorliegt.

Die Patienten im RDV-10d-Arm waren im Median 59 Jahre alt und 64% der Patienten waren männlich. Die Patienten im Placebo-10d-Arm waren im Median 61 Jahre alt und 65% der

Patienten waren männlich. Der mediane BMI zu Baseline betrug im RDV-10d-Arm 30 kg/m² und im Placebo-10d-Arm 29 kg/m². Der Großteil der Patienten wurde in Nordamerika eingeschlossen (je 82%), gefolgt von Europa (RDV-10d: 15%, Placebo-10d: 14%).

Zur Bewertung des klinischen Status wurde die 8-Punkte-Ordinalskala (siehe Tabelle 4-15) eingesetzt. Der Großteil der Patienten im Stratum mit schwerer COVID-19 wurde zu Baseline der Kategorie 5 der Ordinalskala zugeordnet (RDV-10d: 46%, Placebo-10d: 40%), gefolgt von Kategorie 7 (RDV-10d: 28%, Placebo-10d: 34%), Kategorie 6 (RDV-10d: 19%, Placebo-10d: 21%) und Kategorie 4 (RDV-10d: 5%, Placebo-10d: 4%).

Die Patienten beider Behandlungsarme hatten im Median neun Tage vor Randomisierung Symptome.

Die häufigsten berichteten Komorbiditäten waren Hypertension (RDV-10d: 50%, Placebo-10d: 52%), Adipositas (RDV-10d: 47%, Placebo-10d: 48%), Typ 2 Diabetes mellitus (je 31%), Asthma (RDV-10d: 13%, Placebo-10d: 12%) und koronare Herzerkrankungen (RDV-10d: 13%, Placebo-10d: 11%).

Keine Hochrisiko-Komorbiditäten wiesen 17% der RDV-10d-Patienten und 16% der Placebo-10d-Patienten auf, eine Hochrisiko-Komorbidität wiesen 24% der RDV-10d-Patienten und 28% der Placebo-10d-Patienten auf. Mindestens zwei Hochrisiko-Komorbiditäten hatten 57% der Patienten im RDV-10d-Arm und 55% der Patienten im Placebo-10d-Arm.

Die Behandlung vorzeitig beendet haben 58% der Patienten im RDV-10d-Arm und 55% der Patienten im Placebo-10d-Arm. Die häufigsten Gründe für ein vorzeitiges Behandlungsende waren Genesung (RDV-10d: 38%, Placebo-10d: 27%) und UE (RDV-10d: 10%, Placebo-10d: 15%). Die Studie brachen 3% der RDV-10d-Patienten und 2% der Placebo-10d-Patienten vorzeitig ab. Die Hauptgründe für einen Studienabbruch waren UE und freiwilliger Ausstieg durch Patient.

Insgesamt kann hinsichtlich aller Aspekte von einer guten Balanciertheit zwischen den Behandlungsarmen ausgegangen werden. Es ist anzunehmen, dass dies auch für die zulassungskonforme Teilpopulation der Studie ACTT-1 gilt.

Für Wirksamkeitsendpunkte wurde die ITT-Population, die aus allen randomisierten Patienten besteht, als primäres Analyse-Set herangezogen. Die Patienten wurden in der Analyse jeweils gemäß der in der Randomisierung zugewiesenen Behandlung berücksichtigt. Für Sicherheitsendpunkte wurde die Safety-Population herangezogen, die aus allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben, besteht. Dabei wurden die Patienten gemäß ihrer tatsächlich erhaltenen Behandlung gruppiert.

Die Daten in der vorliegenden Nutzenbewertung basieren auf der finalen Analyse der Studie ACTT-1; der Datenschnitt wurde am 25. Juni 2020 durchgeführt.

Studie CAP-2

In die Studie CAP-2 wurden erwachsene Patienten mit COVID-19 eingeschlossen, die Real-Time (RT)-PCR-positiv auf SARS-CoV-2 getestet waren. Die Patienten mussten eine durch Thoraxaufnahme bestätigte Pneumonie aufweisen, eine SpO_2 ≤94% bei Raumluft oder ein Verhältnis von arteriellem Sauerstoffpartialdruck zu fraktioniertem eingeatmetem Sauerstoff ≤300 mmHg zeigen. Zudem sollte der Beginn von Symptomen innerhalb der letzten zwölf Tage liegen.

Ausschlusskriterien waren unter anderem Schwangerschaft oder Stillen, Leberzirrhose, ALT oder AST >5 x ULN, bekannte schwere Nierenschädigung (eGFR <30 mL/min/1,73 m²) oder Erhalt einer kontinuierlichen Nierenersatztherapie, Hämodialyse oder Peritonealdialyse. Die Anwendung anderer Behandlungen, einschließlich Lopinavir/Ritonavir, war erlaubt.

Insgesamt wurden 237 Patienten in die Studie CAP-2 randomisiert; 158 Patienten wurden dem RDV-10d-Arm und 79 Patienten dem Placebo-10d-Arm zugeteilt, wobei ein Placebo-10d-Patient sein Einverständnis nach Zuteilung zurückzog. Es erhielten 155 RDV-10d-Patienten und 78 Placebo-10d-Patienten mindestens eine Behandlung. Dem zugelassenen Anwendungsgebiet von RDV entsprechen Patienten, die den Kategorien 3 und 4 der in der Studie eingesetzten 6-Punkte-Ordinalskala (siehe Tabelle 4-15) zugeordnet wurden. Da der Anteil der Patienten an der Studienpopulation in den weiteren Kategorien der Ordinalskala jedoch unter 20% beträgt, wird die komplette Studienpopulation herangezogen. In Tabelle 4-18 ist die Zuordnung der Patienten zu den verschiedenen Kategorien der Ordinalskala dargestellt. Die Kategorien, die tatsächlich der Zulassungspopulation entsprechen, sind durch eine Umrahmung hervorgehoben.

Tabelle 4-18: Zuordnung zu den Kategorien der 6-Punkte-Ordinalskala in der Studie CAP-2

Studie CAP-2	**RDV-10d** **N=158**	**zVT** **N=78**
Zuordnung zu den Kategorien der 6-Punkte-Ordinalskala[a], n (%)		
Kategorie 2	0	3 (3,8)
Kategorie 3	129 (81,6)	65 (83,3)
Kategorie 4	28 (17,7)	9 (11,5)
Kategorie 5	0	1 (1,3)
Kategorie 6	1 (0,6)	0

a: Die Zusammensetzung der Ordinalskala ist Tabelle 4-15 zu entnehmen.
d=Tag, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten in der Kategorie, RDV=Remdesivir, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Patienten im RDV-10d-Arm waren im Median 66 Jahre alt und 56% der Patienten waren männlich. Die Patienten im Placebo-10d-Arm waren im Median 64 Jahre alt und 65% der Patienten waren männlich. Aus der verfügbaren Publikation gehen keine Informationen zum BMI der Patienten hervor. Alle Patienten der Studie wurden in Asien eingeschlossen.

Zur Bewertung des klinischen Status wurde die 6-Punkte-Ordinalskala (siehe Tabelle 4-15) eingesetzt. Der Großteil der Patienten wurde zu Baseline der Kategorie 3 der Ordinalskala zugeordnet (RDV-10d: 82%, Placebo-10d: 83%), gefolgt von Kategorie 4 (RDV-10d: 18%, Placebo-10d: 12%).

Die Patienten des RDV-10d-Arms hatten im Median elf Tage vor Behandlungsbeginn Symptome, Patienten des Placebo-10d-Arms zeigten im Median seit zehn Tagen vor Behandlungsbeginn Symptome.

Folgende Komorbiditäten wurden berichtet: Hypertension (RDV-10d: 46%, Placebo-10d: 39%), Diabetes mellitus (RDV-10d: 25%, Placebo-10d: 21%) und koronare Herzerkrankungen (RDV-10d: 10%, Placebo-10d: 3%). Die Anzahl der Komorbiditäten der Patienten geht aus der verfügbaren Publikation nicht hervor.

Aus der verfügbaren Publikation gehen keine näheren Angaben zur Patientendisposition hervor. Den Angaben zufolge brachen 12% der RDV-10d-Patienten und 5% der Placebo-10d-Patienten die Behandlung vorzeitig aufgrund von UE ab.

Insgesamt kann hinsichtlich aller Aspekte von einer guten Balanciertheit zwischen den Behandlungsarmen ausgegangen werden.

Für Wirksamkeitsendpunkte wurde die ITT-Population, bestehend aus allen randomisierten Patienten, herangezogen. Für Sicherheitsendpunkte wurde die Safety-Population herangezogen, bestehend aus allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben.

Die Daten in der vorliegenden Nutzenbewertung basieren auf der finalen Analyse der Studie CAP-2; der Datenschnitt wurde am 29. März 2020 durchgeführt. Die Rekrutierung wurde aufgrund des Rückgangs der Neuerkrankungen vorzeitig gestoppt.

Studie SOLIDARITY

In die Studie SOLIDARITY wurden hospitalisierte, erwachsene Patienten mit COVID-19 eingeschlossen, die bislang noch keine andere Behandlung mit einer Studienmedikation erhalten hatten und bei denen keine Allergien oder Kontraindikationen gegen eine Studienmedikation bekannt waren. Für die Patienten durfte keine Verlegung in ein Nicht-Studienzentrum innerhalb von 72 Stunden zu erwarten sein.

Aus der Studie wurden Patienten ausgeschlossen, die nach Ansicht des Prüfarztes eine signifikante Kontraindikation gegen eine Studienmedikation (z. B. schwere chronische Leber- oder Herzerkrankungen oder Schwangerschaft) hatten.

Insgesamt wurden 5.475 Patienten in die Studie SOLIDARITY randomisiert; 2.750 Patienten wurden dem RDV-10d-Arm und 2.725 Patienten dem SoC-Arm zugeteilt, wobei für sieben RDV-10d-Patienten und 17 SoC-Patienten keine Zustimmung für das Follow-up vorlag. Dem zugelassenen Anwendungsgebiet von RDV entsprechen Patienten, die bei Studieneintritt eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr in Form einer Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder einer

anderen nicht-invasiven Beatmung benötigten. Der Anteil der Patienten in der Studie SOLIDARITY, die der Zulassungspopulation entsprechen, beträgt je Behandlungsarm 67%; unter allen Patienten entsprechen 3.639 Patienten (1.828 RDV-10d-Patienten, 1.811 SoC-Patienten) der Zulassungspopulation. In Tabelle 4-19 ist der Sauerstoffbedarf, respektive Beatmungsstatus der Patienten bei Studieneintritt dargestellt. Der Status, der der Zulassungspopulation entspricht, ist durch eine Umrahmung hervorgehoben.

Tabelle 4-19: Sauerstoffbedarf/Beatmungsstatus in der Studie SOLIDARITY

Studie SOLIDARITY	**RDV-10d** **N=2.743**	**zVT** **N=2.708**
Sauerstoffbedarf/Beatmungsstatus bei Studieneintritt, n (%)		
Kein Bedarf einer zusätzlichen Sauerstofftherapie	661 (24,1)	664 (24,5)
Bedarf einer zusätzlichen Sauerstofftherapie (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie)	1.828 (66,6)	1.811 (66,9)
Invasive mechanische Beatmung	254 (9,3)	233 (8,6)
d=Tag, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten in der Kategorie, RDV=Remdesivir, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie		

Aus der verfügbaren Evidenz sind nur für die Operationalisierung Anteil verstorbener Patienten des Endpunkts Mortalität Ergebnisse für die der Zulassung entsprechende Teilpopulation der Studie SOLIDARITY verfügbar. Diese wird in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 dargestellt und bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt. Weitere nutzenbewertungsrelevante Ergebnisse aus der Studie SOLIDARITY liegen nicht vor.

Die folgende Beschreibung der Studienpopulation basiert auf der Population aller Patienten in der Studie; dies vor dem Hintergrund, dass keine Erhebungen auf Basis der zulassungskonformen Teilpopulation der Studie SOLIDARITY vorliegen.

Der überwiegende Anteil der Patienten in beiden Armen war 50-69 Jahre alt (RDV-10d: 47%, SoC: 48%). Im Alter <50 Jahre waren je 35% der Patienten der beiden Behandlungsarm. Im RDV-10d-Arm waren 18% der Patienten und im SoC-Arm 17% der Patienten ≥70 Jahre. Im RDV-10d-Arm waren 62% der Patienten und im SoC-Arm 64% der Patienten männlich. Aus der verfügbaren Publikation gehen keine Informationen zu medianem Alter und BMI der Patienten hervor. Die Patienten wurde in Asien und Afrika (RDV-10d: 57%, SoC: 55%), Europa und Kanada (je 26%) sowie Lateinamerika (RDV-10d: 17%, SoC: 19%) eingeschlossen.

Bei dem Großteil der Patienten (je 67%) bestand bei Studieneintritt ein Bedarf einer Sauerstofftherapie (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie). Es benötigten 24% der RDV-10d-Patienten und 25% der SoC-Patienten bei Studieneintritt keinen Bedarf einer zusätzlichen Sauerstofftherapie und je 9% der Patienten wurden bereits invasiv mechanisch beatmet.

Aus der verfügbaren Publikation gehen keine Informationen zur Symptomdauer vor Behandlungsbeginn hervor.

Folgende Komorbiditäten wurden berichtet: Diabetes mellitus (RDV-10d: 26%, SoC: 25%), Herzerkrankungen (je 21%), Asthma (je 5%), Lebererkrankung (RDV-10d: 1%, SoC: 2%) und chronische Lungenerkrankung (RDV-10d: 6%, SoC: 5%). Die Anzahl der Komorbiditäten geht aus der verfügbaren Publikation nicht hervor.

Aus der verfügbaren Publikation gehen keine Angaben zur Patientendisposition hervor.

Insgesamt kann hinsichtlich aller Aspekte von einer guten Balanciertheit zwischen den Behandlungsarmen ausgegangen werden. Es ist anzunehmen, dass dies auch für die zulassungskonforme Teilpopulation der Studie SOLIDARITY gilt.

Auswertungen wurden auf Basis der ITT-Population, bestehend aus allen randomisierten Patienten, durchgeführt. Es wurden keine Sicherheitsendpunkte präspezifiziert; schwerwiegende unerwünschte Reaktionen mussten innerhalb von 24 Stunden berichtet werden.

Die Daten in der vorliegenden Nutzenbewertung basieren auf der Interimanalyse der Studie SOLIDARITY; dargestellt werden die Ergebnisse des Interimberichts.

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Studie GS5774-A

Entsprechend der geplanten Behandlungsdauer wurden die Patienten des RDV-5d-Arms im Median fünf Tage und die Patienten des RDV-10d-Arms im Median zehn Tage behandelt. Für den SoC-Arm ist die mediane Behandlungsdauer nicht sinnvoll berechenbar, da den Patienten im Vergleichsarm keine spezifische Behandlung verabreicht wurde.

Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt Mortalität beträgt in allen Studienarmen 28 Tage. Dem Endpunkt klinischer Status liegen die Erhebungen der 7-Punkte-Ordinalskala zugrunde; es ergibt sich in allen Studienarmen eine mediane Beobachtungsdauer von 28 Tagen. Auch die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse beträgt in allen Studienarmen 28 Tage.

Studien Dritter

Für keine der Studien Dritter lagen Angaben zu Behandlungs- oder Beobachtungsdauer vor.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studien GS577-A, ACTT-1, CAP-2 und SOLIDARITY auf den deutschen Versorgungsalltag ist aufgrund der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen und der SARS-CoV-2-infizierten deutschen Population gegeben.

Das hier relevante Anwendungsgebiet umfasst COVID-19-Patienten mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr in Form einer Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder einer anderen nicht-invasiven Beatmung zu Therapiebeginn erfordert. Folglich handelt es sich um Patienten mit einem schweren oder kritischen Verlauf der COVID-19.

Personengruppen mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf im deutschen Versorgungskontext sind laut Robert Koch-Institut (RKI) unter anderem ältere Personen – mit stetig steigendem Risiko für einen schweren Verlauf ab etwa 50-60 Jahren, Patienten mit männlichem Geschlecht sowie Personen mit besonderen Vorerkrankungen beispielsweise des Herzkreislaufsystems, chronischer Lungen- oder Nieren- und Lebererkrankung, Patienten mit Diabetes mellitus oder einer Krebserkrankung sowie Patienten mit einem geschwächten Immunsystem [4].

In den Studien GS5774-A, ACTT-1 und CAP-2 lag das mediane Alter bei über 50 Jahren, in den Studien ACTT-1 und CAP-2 sogar bei knapp 60 Jahren. Der Großteil der Patienten der Studie SOLIDARITY war im Alter zwischen 50 und 69 Jahren. Zudem wurden in alle vier Studien mehr Männer eingeschlossen. Berichtete Hochrisiko-Komorbiditäten in den Studien umfassten unter anderem kardiale sowie vaskuläre Erkrankungen, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums sowie der Nieren und Harnwege; auch Patienten mit Leber- und Gallenerkrankungen, Diabetes mellitus sowie gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen wurden eingeschlossen.

Zusammenfassend ist daher von einer Übertragbarkeit der Studiendaten der Studien GS5774-A, ACTT-1, CAP-2 und SOLIDARITY auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-E.

Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zbAM

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Studien des pharmazeutischen Unternehmers							
GS5774-A	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
Studien Dritter							
ACTT-1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
CAP-2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
SOLIDARITY	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Studie GS5774-A

Da in der Studie GS5774-A ein IWRS zur Randomisierung verwendet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde und die Gruppenzuteilung verdeckt war. Es waren weder die Patienten noch die Prüfärzte gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten verblindet. Dies führt jedoch nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Der Einfluss der fehlenden Verblindung auf ein endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial wird für die einzelnen Endpunkte separat diskutiert. Es können keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung gefunden werden und es liegen auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte vor.

Das Verzerrungspotenzial wird für diese Studie als niedrig eingestuft.

Studien Dritter

Studie ACTT-1

In der Studie ACTT-1 wurde ein IWRS zur Randomisierung verwendet, sodass von einer adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden kann. Sowohl die behandelnden Personen als auch die Patienten waren verblindet. Auf Basis der verfügbaren Evidenz können keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert werden. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte liegen nicht vor.

Das Verzerrungspotenzial wird für diese Studie als niedrig eingestuft.

Studie CAP-2

Da die Erzeugung der Randomisierungssequenz in der Studie CAP-2 durch einen externen, nicht weiter an der Studie beteiligten Statistiker durchgeführt wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Erzeugung adäquat durchgeführt wurde und die Gruppenzuteilung verdeckt war. Sowohl die behandelnden Personen als auch die Patienten waren verblindet. Auf Basis der verfügbaren Evidenz können keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert werden. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte liegen nicht vor.

Das Verzerrungspotenzial wird für diese Studie als niedrig eingestuft.

Studie SOLIDARITY

Die Randomisierung in der Studie SOLIDARITY wurde durch die Website der Studie durchgeführt, sodass von einer adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden kann. Es waren weder die Patienten noch die Prüfärzte gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten verblindet. Dies führt jedoch nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Der Einfluss der fehlenden Verblindung auf ein endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial wird für die einzelnen Endpunkte separat diskutiert. Auf Basis der verfügbaren Evidenz können keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert werden. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte liegen nicht vor.

Das Verzerrungspotenzial wird für diese Studie als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zbAM

Studie	Mortalität	Klinischer Status[a]	UE[b]
Studien des pharmazeutischen Unternehmers			
GS5774-A	ja	ja	ja
Studien Dritter			
ACTT-1	ja	ja	ja
CAP-2	ja	ja	ja
SOLIDARITY	ja	nein	nein

a: Der Endpunkt klinischer Status wird anhand der Operationalisierungen Genesung und Verbesserung des klinischen Status untersucht und basiert auf Ordinalskalen, wobei je Studie unterschiedliche, aber insbesondere auch in der Zulassungspopulation grundsätzlich vergleichbare, Skalen herangezogen wurden (siehe Tabelle 4-15).
b: Die Unterendpunkte SUE, schwere UE, Therapieabbrüche aufgrund von UE und UE getrennt nach SOC und PT werden im Weiteren in einem gemeinsamen Abschnitt Unerwünschte Ereignisse dargestellt. Das Verzerrungspotenzial wird für diese Endpunkte für jede Studie jeweils gemeinsam bewertet.
PT=Preferred Term, SOC=System Organ Class, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE=Unerwünschtes Ereignis

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-22: Operationalisierung von Mortalität

Studie	Operationalisierung
Studien des pharmazeutischen Unternehmers	
GS5774-A	Anteil verstorbener Patienten zu Studienende (Tag 28). Ergänzend wird die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod betrachtet. Patienten, die nicht verstorben waren, wurden zum Zeitpunkt ihrer letzten Visite zensiert. Die mediane Zeit bis zum Tode wird ebenfalls ergänzend berichtet.
Studien Dritter	
ACTT-1	Anteil verstorbener Patienten zu Studienende (Tag 29).
CAP-2	Anteil verstorbener Patienten zu Studienende (Tag 28). Ergänzend wir die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod betrachtet. Die mediane Zeit bis zum Tode wird ebenfalls ergänzend berichtet.
SOLIDARITY	Anteil verstorbener Patienten zu Studienende (Tag 28).

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-E.

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zbAM

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien des pharmazeutischen Unternehmers						
GS5774-A	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Studien Dritter						
ACTT-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CAP-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SOLIDARITY	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT=Intention-to-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Studie GS5774-A

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet, allerdings ist eine Beeinflussbarkeit des Ergebnisses durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit bei diesem Endpunkt nicht möglich. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte können nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Studien Dritter

Studie ACTT-1

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte können nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Studie CAP-2

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte können nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Studie SOLIDARITY

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet, allerdings ist eine Beeinflussbarkeit des Ergebnisses durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit bei diesem Endpunkt nicht möglich. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte können nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Mortalität (Anteil verstorbener Patienten) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS5774-A, ACTT-1, CAP-2 und SOLIDARITY, ITT-Population)

Studie	**Endpunkt**	**RDV-5d**		**RDV-10d**		**zVT**		**Behandlungsunterschied RDV-5d vs. zVT**	**Behandlungsunterschied RDV-10d vs. zVT**
		N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert**	**RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert**
Studien des pharmazeutischen Unternehmers									
GS5774-A	Anteil verstorbener Patienten	31	0	24	0	38	4 (10,5)	0,14 [0,01; 2,42]; 0,1742 0,12 [0,01; 2,35]; 0,1633 -0,11 [-0,20; -0,01]; 0,0345	0,17 [0,01; 3,08]; 0,2327 0,16 [0,01; 3,04]; 0,2205 -0,11 [-0,20; -0,01]; 0,0345
Studien Dritter									
ACTT-1	Anteil verstorbener Patienten	-	-	327	28 (8,6)	301	45 (15,0)	-	0,57 [0,37; 0,89]; 0,0141 0,53 [0,32; 0,88]; 0,0136 -0,06 [-0,11; -0,01]; 0,0130
CAP-2	Anteil verstorbener Patienten	-	-	158	22 (13,9)	78	10 (12,8)	-	1,09 [0,54; 2,18]; 0,8163 1,10 [0,49; 2,45]; 0,8159 0,01 [-0,08; 0,10]; 0,8136
SOLIDARITY	Anteil verstorbener Patienten	-	-	1.828	192 (10,5)	1.811	219 (12,1)	-	0,87 [0,72; 1,04]; 0,1303 0,85 [0,69; 1,05]; 0,1301 -0,02 [-0,04; 0,00]; 0,1299

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.

d=Tag, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RDV=Remdesivir, RR=Relatives Risiko, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 4-25: Ergebnisse für Mortalität (ergänzend: Zeit bis zum Tod) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS5774-A und CAP-2, ITT-Population)

Studie	**Endpunkt**	**RDV-5d**		**RDV-10d**		**zVT**		**Behandlungsunterschied RDV-5d vs. zVT**	**Behandlungsunterschied RDV-10d vs. zVT**
		n/N (%)	**Median**	**n/N (%)**	**Median**	**n/N (%)**	**Median**		
Studien des pharmazeutischen Unternehmers									
GS5774-A	Zeit bis zum Tod	0/31 (0)	NE [NE; NE][a]	0/24 (0)	NE [NE; NE][a]	4/38 (10,5)	NE [NE; NE][a]	NA[b]	NA[b]
Studien Dritter									
CAP-2	Zeit bis zum Tod	-	-	22/158 (13,9)	9,5 (6,0; 18,5)[c]	10/78 (12,8)	11,0 (7,0; 18,0)[c]	-	-1,0 [-7,0; 5,0][d]

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.

a: Kaplan-Meier Schätzer mit 95%-KI nach der Methode von Brookmeyer and Crowley
b: HR [95%-KI]; p-Wert – HR aus Cox-Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariate mit 95%-Wald-KI, p-Wert aus Log-Rank-Test
c: Median (IQR)
d: Hodges-Lehmann Schätzer [95%-KI]

d=Tag, HR=Hazard Ratio, IQR=Interquartilsrange, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA=Nicht auswertbar, NE=Nicht erreicht, RDV=Remdesivir, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Tod (Studie GS5774-A, RDV-5d vs. SoC, ITT-Population)

RDV=Remdesivir, SoC=Standard of Care

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Tod (Studie GS5774-A, RDV-10d vs. SoC, ITT-Population)

RDV=Remdesivir, SoC=Standard of Care

Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Studie GS5774-A

In der Zulassungspopulation der Studie GS5774-A verstarben vier (11%) SoC-Patienten und keiner der Patienten unter Behandlung mit RDV. Zwischen den Behandlungen besteht kein statistisch signifikanter Unterschied (RDV-5d vs. SoC: RR [95%-KI]: 0,14 [0,01; 2,42]; p=0,1742; RDV-10d vs. SoC: RR [95%-KI]: 0,17 [0,01; 3,08]; p=0,2327). Das HR war nicht berechenbar.

Studien Dritter

Studie ACTT-1

In der Zulassungspopulation der Studie ACTT-1 verstarben 28 (9%) RDV-10d-Patienten und 45 (15%) Placebo-10d-Patienten. Zwischen den Behandlungen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von RDV (RR [95%-KI]: 0,57 [0,37; 0,89]; p=0,0141).

Studie CAP-2

In der Zulassungspopulation der Studie CAP-2 verstarben 22 (14%) RDV-10d-Patienten und zehn (13%) Placebo-10d-Patienten. Zwischen den Behandlungen besteht kein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95%-KI]: 1,09 [0,54; 2,18]; p=0,8163). Auch für die Zeit bis zum Tod zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungen (Hodges-Lehmann Schätzer [95%-KI]: -1,0 [-7,0; 5,0]).

Studie SOLIDARITY

In der Zulassungspopulation der Studie SOLIDARITY verstarben 192 (11%) RDV-10d-Patienten und 219 (12%) Placebo-10d-Patienten. Zwischen den Behandlungen besteht kein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95%-KI]: 0,87 [0,72; 1,04]; p=0,1303).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse

Die Studien zeigen hohe klinische Homogenität untereinander (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Sowohl hinsichtlich der Patientenpopulationen (Baseline-Demografie und Krankheitscharakteristika) als auch hinsichtlich des Studiendesigns (Studiendauer, Endpunktoperationalisierungen, etc.) sind sich diese Studien sehr ähnlich, sodass sie in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden können. Dies auch vor dem Hintergrund, dass SoC unabhängig von den konkret eingesetzten Behandlungsmaßnahmen die zVT darstellt und entsprechend auch der Vergleich von RDV mit unterschiedlichen Wirkstoffen und Behandlungsmaßnahmen als klinisch homogene Fragestellung anzusehen ist.

Im Falle bedeutsamer statistischer Heterogenität (p-Wert des Heterogenitätstests <0,05) wird, bei gleichgerichteten Effekten und statistisch signifikanter Ergebnisse in mindestens zwei der in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien der Gesamtschätzer für die Nutzenbewertung herangezogen, wenn die Studien ein Gesamtgewicht von mindestens 80% am Gesamtschätzer haben. Anderenfalls wird der Gesamtschätzer für die Gesamtpopulation nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen.

Auf Basis der verfügbaren Evidenz kann eine Meta-Analyse der Studien GS5774-A, ACTT-1, CAP-2 und SOLIDARITY für den **Anteil verstorbener Patienten** durchgeführt werden.

Abbildung 6: Meta-Analyse für Mortalität (Anteil verstorbener Patienten) aus RCT; RDV-10d vs. zVT (RR, FEM, ITT-Population)

d=Tag, FEM=Modell mit festen Effekten, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, RDV=Remdesivir, RR=Relatives Risiko, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Abbildung 7: Meta-Analyse für Mortalität (Anteil verstorbener Patienten) aus RCT; RDV-10d vs. zVT (OR, FEM, ITT-Population)

d=Tag, FEM=Modell mit festen Effekten, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RDV=Remdesivir, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Meta-Analyse für den Anteil verstorbener Patienten zeigt – bei nicht bedeutsamer Heterogenität (p=0,2017) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von RDV-10d (RR [95%-KI]: 0,82 [0,70; 0,97]; p=0,0181).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der im Dossier präsentierten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist ausführlich in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt.

Die Erfassung der Mortalität erfolgt objektiv und unabhängig vom Studienort, daher ist von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse dieses Endpunkts auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2 Klinischer Status – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-26: Operationalisierung von klinischer Status

Studie	Operationalisierung
Studien des pharmazeutischen Unternehmers	
GS5774-A	<u>Genesung</u> Anteil genesener Patienten zu Tag 14 und zu Studienende (Tag 28). Genesung ist definiert als Verbesserung auf der 7-Punkte-Ordinalskala[a] von den Kategorien 2-5 bei Baseline zu 6-7 oder von Kategorie 6 bei Baseline zu 7[b]. Fehlende Werte in der Auswertung zu Studienende (Tag 28) werden mittels LOCF-Imputation ersetzt. Zu Tag 14 wird eine NRI-Auswertung dargestellt. Dazu ergänzend wird eine NRI-Auswertung zu Studienende (Tag 28) berichtet. Als Sensitivitätsanalyse[c] wird der Anteil genesen aus dem Krankenhaus entlassener Patienten, d. h. Verbesserung zu Kategorie 7, zu Tag 14 (NRI) und zu Studienende (Tag 28; LOCF-Imputation) ergänzend dargestellt. Ergänzend wird außerdem die Zeit von der Randomisierung bis zur Genesung betrachtet. Patienten ohne Ereignis oder Patienten, die ohne vorheriges Ereignis verstorben sind, wurden zum Zeitpunkt ihrer letzten Visite oder zum Zeitpunkt des Todes zensiert. Die mediane Zeit bis zur Genesung wird ebenfalls ergänzend berichtet. <u>Verbesserung des klinischen Status</u> Anteil Patienten mit einer Verbesserung des klinischen Status zu Tag 14 und zu Studienende (Tag 28). Verbesserung des klinischen Status ist definiert als Verbesserung auf der 7-Punkte-Ordinalskala[a] um ≥2 Kategorien gegenüber Baseline. Fehlende Werte in der Auswertung zu Studienende (Tag 28) werden mittels LOCF-Imputation ersetzt. Zu Tag 14 wird eine NRI-Auswertung dargestellt. Dazu ergänzend wird eine NRI-Auswertung zu Studienende (Tag 28) dargestellt. Als Sensitivitätsanalyse wird der Anteil Patienten mit mindestens einer Verschlechterung hin zur Notwendigkeit einer invasiven mechanischen Beatmung oder ECMO, d. h Verschlechterung zu Kategorie 2, innerhalb des Beobachtungszeitraums ergänzend dargestellt. Ergänzend wird außerdem die Zeit von der Randomisierung bis zur Verbesserung des klinischen Status um ≥2 Kategorien betrachtet. Patienten ohne Ereignis oder Patienten, die ohne vorheriges Ereignis verstorben sind, wurden zum Zeitpunkt ihrer letzten Visite oder

Studie	Operationalisierung
	zum Zeitpunkt des Todes zensiert. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wird ebenfalls ergänzend berichtet. Weitere ergänzende Analysen[d]: • Anteil Patienten mit modifizierter Genesung, definiert als Verbesserung auf der 7-Punkte-Ordinalskala von den Kategorien 2-4 bei Baseline zu 5-7 oder von Kategorie 5 bei Baseline zu 6-7 oder von Kategorie 6 bei Baseline zu 7 und Zeit bis zur modifizierten Genesung • Mittlere Dauer der Hospitalisierung bei Patienten, die lebend aus dem Krankenhaus entlassen wurden • Veränderung des klinischen Status gemäß 7-Punkte-Ordinalskala • Mittlere Dauer des Sauerstoffbedarfs bis Tag 14 bei Patienten, die lebend aus dem Krankenhaus entlassen wurden, definiert als Anzahl der Tage, die ein Patient den Kategorien 2-4 der 7-Punkte-Ordinalskala zugeordnet war • Anteil Patienten mit Verbesserung zu Raumluft, definiert als Verbesserung auf der 7-Punkte-Ordinalskala von den Kategorien 2-4 bei Baseline zu 5-7 und Zeit bis zur Verbesserung zu Raumluft
Studien Dritter	
ACTT-1	Genesung Anteil genesener Patienten zu Tag 15 und zu Studienende (Tag 29). Genesung ist definiert als Erreichen der Kategorien 1-3 auf der 8-Punkte-Ordinalskala[a] oder Krankenhausentlassung. Die Auswertung zu Studienende (Tag 29) wird auf Basis der Ereigniszahlen aus der Analyse der Zeit bis zur Genesung in den Kategorien 5 und 6 der Ordinalskala durchgeführt[e]. Zu Tag 15 wird eine Observed-Auswertung dargestellt. Als Sensitivitätsanalyse[c] wird der Anteil genesen aus dem Krankenhaus entlassener Patienten, d. h. Verbesserung zu Kategorie 1, zu Tag 15 (Observed) ergänzend dargestellt. Verbesserung des klinischen Status Anteil Patienten mit Verbesserung des klinischen Status zu Tag 15. Verbesserung des klinischen Status ist definiert als Verbesserung auf der 8-Punkte-Ordinalskala[a] um ≥2 Kategorien gegenüber Baseline. Es wird eine Observed-Auswertung dargestellt. Als Sensitivitätsanalyse wird der Anteil Patienten mit mindestens einer Verschlechterung hin zur Notwendigkeit einer invasiven mechanischen Beatmung oder ECMO, d. h Verschlechterung zu Kategorie 7, innerhalb des Beobachtungszeitraums ergänzend dargestellt.
CAP-2	Genesung Anteil genesener Patienten zu Tag 14 und zu Studienende (Tag 28). Genesung ist definiert als Erreichen der Kategorien 1-2 auf der 6-Punkte-Ordinalskala[a]. Es wird eine Observed-Auswertung dargestellt. Als Sensitivitätsanalyse[c] wird der Anteil genesen aus dem Krankenhaus entlassener Patienten, d. h. Verbesserung zu Kategorie 1, zu Tag 14 (Observed) und zu Studienende (Tag 28; Observed) ergänzend dargestellt. Verbesserung des klinischen Status Anteil Patienten mit einer Verbesserung des klinischen Status zu Tag 14 und zu Studienende (Tag 28). Verbesserung des klinischen Status ist definiert als Verbesserung auf der 6-Punkte-Ordinalskala[a] um ≥2 Kategorien gegenüber Baseline oder Krankenhausentlassung. Fehlende Werte werden mittels NRI[f] ersetzt.

Studie	Operationalisierung
	Ergänzend wird außerdem die Zeit bis zur Verbesserung des klinischen Status um ≥2 Kategorien betrachtet. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wird ebenfalls ergänzend betrachtet.
SOLIDARITY	Endpunkt nicht erhoben.

a: Die Zusammensetzung der jeweiligen Ordinalskala ist Tabelle 4-15 zu entnehmen.
b: Aufgrund der Einschränkung der Studienpopulation auf Patienten, die zu Baseline unter nicht-invasiver Beatmung sind (Patienten in den Kategorien 3-4 der 7-Punkte-Ordinalskala), ist ein Wechsel von Kategorie 2 oder 5 zu 6-7 sowie ein Wechsel von Kategorie 6 zu 7 in der vorliegenden Analyse nicht relevant.
c: Die Zielkategorien in der Auswertung des Anteils genesener Patienten umfassen in allen Studien sowohl Patienten, die nicht mehr hospitalisiert und vollständig genesen sind, als auch Patienten, die zwar noch hospitalisiert sind, jedoch keinen Bedarf einer zusätzlichen Sauerstofftherapie und keinen Bedarf einer laufenden medizinischen Versorgung mehr aufweisen. In der Studie ACTT-1 werden zudem Patienten, die nicht mehr hospitalisiert sind, jedoch weiterhin eine eingeschränkte Aktivität aufweisen und/oder Sauerstoffbedarf haben (Kategorie 2 der 8-Punkte-Ordinalskala) als genesen gewertet. Zur Überprüfung und Bestätigung der Robustheit der maßgeblichen Definition einer Genesung wird als Sensitivitätsanalyse der Anteil genesen aus dem Krankenhaus entlassener Patienten vorgelegt; im Rahmen dieser konservativen Betrachtungsweise werden ausschließlich nicht mehr hospitalisierte und vollständig genesene Patienten als genesen gewertet.
d: Die weiteren Analysen werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.
e: Für die nutzenbewertungsrelevante Teilpopulation liegen keine Ergebnisse vor. Der verfügbaren Evidenz sind lediglich Ergebnisse für die Zeit bis zur Genesung getrennt nach den Kategorien der 8-Punkte-Ordinalskala zu entnehmen. Als bestverfügbare Annäherung werden der hier dargestellten Auswertung daher die Ereigniszahlen der Analyse der Zeit bis zur Genesung in den Kategorien 5 und 6 der 8-Punkte-Ordinalskala zugrunde gelegt. Da eine Verschlechterung nach Genesung weder biologisch plausibel ist, noch auf Basis der verfügbaren Literatur und nach Expertenmeinung als wahrscheinlich erachtet wird, kann diese Annäherung als valide erachtet werden.
f: Aus der verfügbaren Publikation geht nicht eindeutig hervor, welche Auswertung dargestellt wird; es wird angenommen, dass es sich um eine NRI handelt.

ECMO=Extrakorporale Membranoxygenierung, LOCF=Last Observation Carried Forward, NRI=Non-Responder-Imputation

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-E.

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für klinischer Status in RCT mit dem zbAM

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien des pharmazeutischen Unternehmers						
GS5774-A	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Studien Dritter						
ACTT-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CAP-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

ITT=Intention-to-Treat

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Studie GS5774-A

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet, allerdings ist eine Beeinflussbarkeit des Ergebnisses durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit bei diesem Endpunkt unwahrscheinlich. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte können nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für beide Operationalisierungen dieses Endpunkts als niedrig eingestuft.

Studien Dritter

Studie ACTT-1

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Da für die nutzenbewertungsrelevante Teilpopulation keine Ergebnisse zum Anteil genesener Patienten vorliegt, werden als bestverfügbare Annäherung die Ereigniszahlen der Analyse der Zeit bis zur Genesung in den Kategorien 5 und 6 der 8-Punkte-Ordinalskala herangezogen. Da eine Verschlechterung nach Genesung nicht biologisch plausibel erscheint sowie auch auf Basis der verfügbaren Literatur und nach Expertenmeinung auszuschließen ist, wird davon ausgegangen, dass der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung nach Erreichen einer Genesung, wenn überhaupt vorhanden, sehr gering ist. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte können nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für beide Operationalisierungen dieses Endpunkts als niedrig eingestuft.

Studie CAP-2

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte können nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für beide Operationalisierungen dieses Endpunkts als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für klinischer Status (Anteil genesener Patienten) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS5774-A, ACTT-1 und CAP-2, ITT-Population)

Studie	**Endpunkt**	**RDV-5d**		**RDV-10d**		**zVT**		**Behandlungsunterschied RDV-5d vs. zVT**	**Behandlungsunterschied RDV-10d vs. zVT**
		N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert**	**RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert**
Studien des pharmazeutischen Unternehmers									
GS5774-A	Anteil genesener Patienten (Tag 14; NRI)	31	24 (77,4)	24	22 (91,7)	38	23 (60,5)	1,28 [0,93; 1,76]; 0,1310 2,24 [0,77; 6,48]; 0,1382 0,17 [-0,05; 0,38]; 0,1219	1,51 [1,14; 2,01]; 0,0041 7,17 [1,47; 35,07]; 0,0150 0,31 [0,12; 0,50]; 0,0014
	Anteil genesener Patienten (Tag 28; LOCF-Imputation)	31	28 (90,3)	24	24 (100)	38	29 (76,3)	1,18 [0,96; 1,46]; 0,1181 2,90 [0,71; 11,82]; 0,1382 0,14 [-0,03; 0,31]; 0,1076	1,31 [1,10; 1,56]; 0,0028 15,78 [0,87; 285,02]; 0,0617 0,24 [0,10; 0,37]; 0,0006
	Anteil genesener Patienten (Tag 28; NRI)	31	28 (90,3)	24	23 (95,8)	38	29 (76,3)	1,18 [0,96; 1,46]; 0,1181 2,90 [0,71; 11,82]; 0,1382 0,14 [-0,03; 0,31]; 0,1076	1,26 [1,03; 1,53]; 0,0226 7,14 [0,84; 60,50]; 0,0715 0,20 [0,04; 0,35]; 0,0149
Studien Dritter									
ACTT-1	Anteil genesener Patienten (Tag 15; Observed)[a]	-	-	327	206 (63,0)	301	157 (52,2)	-	1,21 [1,05; 1,38]; 0,0067 1,56 [1,14; 2,15]; 0,0061 0,11 [0,03; 0,19]; 0,0058
	Anteil genesener Patienten (Tag 29)[b]	-	-	327	263 (80,4)	301	217 (72,1)	-	1,12 [1,02; 1,22]; 0,0152 1,59 [1,10; 2,31]; 0,0143 0,08 [0,02; 0,15]; 0,0140

Studie	**Endpunkt**	**RDV-5d**		**RDV-10d**		**zVT**		**Behandlungsunterschied RDV-5d vs. zVT**	**Behandlungsunterschied RDV-10d vs. zVT**
		N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert**	**RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert**
CAP-2[c]	Anteil genesener Patienten (Tag 14; Observed)	-	-	153	60 (39,2)	78	28 (35,9)	-	1,09 [0,77; 1,56]; 0,6266 1,15 [0,65; 2,03]; 0,6234 0,03 [-0,10; 0,16]; 0,6212
	Anteil genesener Patienten (Tag 28; Observed)	-	-	150	106 (70,7)	77	49 (63,6)	-	1,11 [0,91; 1,35]; 0,2992 1,38 [0,77; 2,46]; 0,2820 0,07 [-0,06; 0,20]; 0,2885

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.

a: Es liegen nur die zu Tag 15 tatsächlich beobachteten Ereignisse (Observed-Auswertung) vor.
b: Für die nutzenbewertungsrelevante Teilpopulation liegen keine Ergebnisse vor. Als bestverfügbare Annäherung werden daher die Ereigniszahlen der Analyse der Zeit bis zur Genesung in den Kategorien 5 und 6 der 8-Punkte-Ordinalskala zugrunde gelegt. Da eine Verschlechterung nach Genesung weder biologisch plausibel ist, noch auf Basis der verfügbaren Literatur und nach Expertenmeinung als wahrscheinlich erachtet wird, kann diese Annäherung als valide erachtet werden.
c: Es liegen nur die zu Tag 14 bzw. Tag 28 tatsächlich beobachteten Ergebnisse (Observed-Auswertung) vor.

d=Tag, KI=Konfidenzintervall, LOCF=Last Observation Carried Forward, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, NRI=Non-Responder-Imputation, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RDV=Remdesivir, RR=Relatives Risiko, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 4-29: Ergebnisse für klinischer Status (Sensitivitätsanalyse: Anteil genesen aus dem Krankenhaus entlassener Patienten) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS5774-A, ACTT-1 und CAP-2, ITT-Population)

Studie	**Endpunkt**	**RDV-5d**		**RDV-10d**		**zVT**		**Behandlungsunterschied RDV-5d vs. zVT**	**Behandlungsunterschied RDV-10d vs. zVT**
		N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert**	**RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert**
Studien des pharmazeutischen Unternehmers									
GS5774-A	Anteil genesen aus dem Krankenhaus entlassener Patienten (Tag 14; NRI)	31	24 (77,4)	24	20 (83,3)	38	22 (57,9)	1,34 [0,96; 1,86]; 0,0854 2,49 [0,86; 7,20]; 0,0911 0,20 [-0,02; 0,41]; 0,0753	1,44 [1,04; 1,99]; 0,0280 3,64 [1,04; 12,72]; 0,0433 0,25 [0,04; 0,47]; 0,0213
	Anteil genesen aus dem Krankenhaus entlassener Patienten (Tag 28; LOCF-Imputation)	31	27 (87,1)	24	24 (100)	38	29 (76,3)	1,14 [0,91; 1,43]; 0,2455 2,09 [0,58; 7,60]; 0,2609 0,11 [-0,07; 0,29]; 0,2390	1,31 [1,10; 1,56]; 0,0028 15,78 [0,87; 285,02]; 0,0617 0,24 [0,10; 0,37]; 0,0006
Studien Dritter									
ACTT-1[a]	Anteil genesen aus dem Krankenhaus entlassener Patienten (Tag 15; Observed)	-	-	327	108 (33,0)	301	76 (25,2)	-	1,31 [1,02; 1,68]; 0,0340 1,46 [1,03; 2,07]; 0,0328 0,08 [0,01; 0,15]; 0,0312
CAP-2[b]	Anteil genesen aus dem Krankenhaus entlassener Patienten (Tag 14; Observed)	-	-	153	39 (25,5)	78	18 (23,1)	-	1,10 [0,68; 1,80]; 0,6892 1,14 [0,60; 2,16]; 0,6875 0,02 [-0,09; 0,14]; 0,6841
	Anteil genesen aus dem Krankenhaus entlassener Patienten (Tag 28; Observed)	-	-	150	92 (61,3)	77	45 (58,4)	-	1,05 [0,84; 1,32]; 0,6770 1,13 [0,64; 1,97]; 0,6733 0,03 [-0,11; 0,16]; 0,6743

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.

a: Es liegen nur die zu Tag 15 tatsächlich beobachteten Ergebnisse (Observed-Auswertung) vor.
b: Es liegen nur die zu Tag 14 bzw. 28 tatsächlich beobachteten Ergebnisse (Observed-Auswertung) vor.

d=Tag, KI=Konfidenzintervall, LOCF=Last Observation Carried Forward, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, NRI=Non-Responder-Imputation, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RDV=Remdesivir, RR=Relatives Risiko, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 4-30: Ergebnisse für klinischer Status (ergänzend: Zeit bis zur Genesung) aus RCT mit dem zbAM (Studie GS5774-A, ITT-Population)

Studie	**Endpunkt**	**RDV-5d**		**RDV-10d**		**zVT**		**Behandlungsunterschied RDV-5d vs. zVT**	**Behandlungsunterschied RDV-10d vs. zVT**
		n/N (%)	**Median [95%-KI]**[a]	**n/N (%)**	**Median [95%-KI]**[a]	**n/N (%)**	**Median [95%-KI]**[a]	**HR [95%-KI]; p-Wert**[b]	**HR [95%-KI]; p-Wert**[b]
Studien des pharmazeutischen Unternehmers									
GS5774-A	Zeit bis zur Genesung	28/31 (90,3)	8,5 [7,0; 12,0]	24/24 (100)	9,0 [5,0; 11,0]	30/38 (78,9)	8,0 [6,0, 14,0]	1,16 [0,69; 1,95]; 0,5511	1,48 [0,86; 2,57]; 0,1336

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.

a: Kaplan-Meier Schätzer mit 95%-KI nach der Methode von Brookmeyer and Crowley
b: HR aus Cox-Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariate mit 95%-Wald-KI, p-Wert aus Log-Rank-Test

d=Tag, HR=Hazard Ratio, IQR=Interquartilsrange, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, RDV=Remdesivir, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Genesung (Studie GS5774-A, RDV-5d vs. SoC, ITT-Population)

RDV=Remdesivir, SoC=Standard of Care

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Genesung (Studie GS5774-A, RDV-10d vs. SoC, ITT-Population)

RDV=Remdesivir, SoC=Standard of Care

Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Studie GS5774-A

In der Zulassungspopulation der Studie GS5774-A erreichten bei Ersetzung fehlender Werte mittels LOCF-Imputation 28 (90%) RDV-5d-Patienten, 24 (100%) RDV-10d-Patienten und 29 (76%) SoC-Patienten bis zum Studienende (Tag 28) eine Genesung. Es zeigt sich hinsichtlich des Anteils genesener Patienten zwar kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen RDV-5d und SoC, jedoch ein numerischer Vorteil für die Behandlung mit RDV-5d (RR [95%-KI]: 1,18 [0,96; 1,46]; p=0,1181). Zwischen den Behandlungen RDV-10d und SoC besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von RDV-10d (RR [95%-KI]: 1,31 [1,10; 1,56]; p=0,0028). Analoge Ergebnisse zeigt die Non-Responder-Imputation (NRI)-Auswertung zu Tag 28 wie auch zu Tag 14.

Die ergänzend dargestellte Sensitivitätsanalyse zur Genesung bestätigt die Ergebnisse der Auswertung des Anteils genesener Patienten: Bei Ersetzung fehlender Werte mittels LOCF-Imputation konnten 27 (87%) RDV-5d-Patienten, 24 (100%) RDV-10d-Patienten und 29 (76%) SoC-Patienten bis zum Studienende (Tag 28) genesen aus dem Krankenhaus entlassen werden. Es zeigt sich hinsichtlich des Anteils genesen aus dem Krankenhaus entlassener Patienten zwar kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen RDV-5d und SoC, jedoch ein numerischer Vorteil für die Behandlung RDV-5d (RR [95%-KI]: 1,14 [0,91; 1,43]; p=0,2455). Zwischen den Behandlungen RDV-10d und SoC besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von RDV-10d (RR [95%-KI]: 1,31 [1,10; 1,56]; p=0,0028). Analoge Ergebnisse zeigt die NRI-Auswertung zu Tag 14.

Die mediane Zeit bis zur Genesung betrug 8,5 Tage für Patienten des RDV-5d-Arms, 9,0 Tage für Patienten des RDV-10d-Arms und 8,0 Tage für Patienten des SoC-Arms. Hinsichtlich der Zeit bis zur Genesung besteht weder zwischen den Behandlungen RDV-5d und SoC (HR [95%-KI]: 1,16 [0,69; 1,95]; p=0,5511) noch zwischen den Behandlungen RDV-10d und SoC (HR [95%-KI]: 1,48 [0,86; 2,57]; p=0,1336) ein statistisch signifikanter Unterschied.

Studien Dritter

Studie ACTT-1

In der Zulassungspopulation der Studie ACTT-1 erreichten 263 (80%) RDV-10d-Patienten und 217 (72%) Placebo-10d-Patienten im Verlauf der Studie eine Genesung. Die Inzidenzanalyse auf Basis der Ereigniszahlen aus der Analyse der Zeit bis zur Genesung in den Kategorien 5 und 6 der 8-Punkte-Ordinalskala zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von RDV-10d (RR [95%-KI]: 1,12 [1,02; 1,22]; p=0,0152). Analoge Ergebnisse zeigt die Observed-Auswertung zu Tag 15.

Die ergänzend dargestellte Sensitivitätsanalyse zur Genesung bestätigt die Ergebnisse der Auswertung des Anteils genesener Patienten zu Tag 15: Gemäß Observed-Auswertung zu Tag 15 konnten 108 (33%) RDV-10d-Patienten und 76 (25%) Placebo-10d-Patienten genesen aus dem Krankenhaus entlassen werden. Zwischen den Behandlungen besteht ein statistisch

signifikanter Unterschied zugunsten von RDV-10d (RR [95%-KI]: 1,31 [1,02; 1,68]; p=0,0340).

Studie CAP-2

In der Zulassungspopulation der Studie CAP-2 waren 106 (71%) RDV-10d-Patienten und 49 (64%) Placebo-10d-Patienten gemäß Observed-Auswertung zu Studienende (Tag 28) genesen. Zwischen den Behandlungen besteht kein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95%-KI]: 1,11 [0,91; 1,35]; p=0,2992). Analoge Ergebnisse zeigt die Auswertung zu Tag 14.

Die ergänzend dargestellte Sensitivitätsanalyse zur Genesung bestätigt die Ergebnisse der Auswertung des Anteils genesener Patienten: Gemäß Observed-Auswertung zu Studienende (Tag 28) konnten 92 (61%) RDV-10d-Patienten und 45 (58%) Placebo-10d-Patienten lebendaus dem Krankenhaus entlassen werden. Zwischen den Behandlungen besteht kein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95%-KI]: 1,05 [0,84; 1,32]; p=0,6770). Analoge Ergebnisse zeigt die Auswertung zu Tag 14.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für klinischer Status (Anteil Patienten mit Verbesserung) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS5774-A, ACTT-1 und CAP-2, ITT-Population)

Studie	**Endpunkt**	**RDV-5d**		**RDV-10d**		**zVT**		**Behandlungsunterschied RDV-5d vs. zVT**	**Behandlungsunterschied RDV-10d vs. zVT**
		N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert**	**RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert**
Studien des pharmazeutischen Unternehmers									
GS5774-A	Anteil Patienten mit Verbesserung (Tag 14; NRI)	31	24 (77,4)	24	22 (91,7)	38	23 (60,5)	1,28 [0,93; 1,76]; 0,1310 2,24 [0,77; 6,48]; 0,1382 0,17 [-0,05; 0,38]; 0,1219	1,51 [1,14; 2,01]; 0,0041 7,17 [1,47; 35,07]; 0,0150 0,31 [0,12; 0,50]; 0,0014
	Anteil Patienten mit Verbesserung (Tag 28; LOCF-Imputation)	31	28 (90,3)	24	24 (100)	38	29 (76,3)	1,18 [0,96; 1,46]; 0,1181 2,90 [0,71; 11,82]; 0,1382 0,14 [-0,03; 0,31]; 0,1076	1,31 [1,10; 1,56]; 0,0028 15,78 [0,87; 285,02]; 0,0617 0,24 [0,10; 0,37]; 0,0006
	Anteil Patienten mit Verbesserung (Tag 28; NRI)	31	28 (90,3)	24	23 (95,8)	38	29 (76,3)	1,18 [0,96; 1,46]; 0,1181 2,90 [0,71; 11,82]; 0,1382 0,14 [-0,03; 0,31]; 0,1076	1,26 [1,03; 1,53]; 0,0226 7,14 [0,84; 60,50]; 0,0715 0,20 [0,04; 0,35]; 0,0149
Studien Dritter									
ACTT-1[a]	Anteil Patienten mit Verbesserung (Tag 15; Observed)	-	-	327	218 (66,7)	301	161 (53,5)	-	1,25 [1,09; 1,42]; 0,0009 1,74 [1,26; 2,40]; 0,0008 0,13 [0,06; 0,21]; 0,0007
CAP-2[b]	Anteil Patienten mit Verbesserung (Tag 14; NRI)	-	-	158	42 (26,6)	78	18 (23,1)	-	1,15 [0,71; 1,86]; 0,5644 1,21 [0,64; 2,28]; 0,5610 0,04 [-0,08; 0,15]; 0,5541
	Anteil Patienten mit Verbesserung (Tag 28; NRI)	-	-	158	103 (65,2)	78	45 (57,7)	-	1,13 [0,91; 1,41]; 0,2798 1,37 [0,79; 2,39]; 0,2633 0,07 [-0,06; 0,21]; 0,2672

Studie	Endpunkt	RDV-5d		RDV-10d		zVT		Behandlungsunterschied RDV-5d vs. zVT	Behandlungsunterschied RDV-10d vs. zVT
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.

a: Es liegen nur die zu Tag 15 tatsächlich beobachteten Ergebnisse (Observed-Auswertung) vor.
b: Aus der verfügbaren Publikation geht nicht eindeutig hervor, welche Auswertung dargestellt wird; es wird angenommen, dass es sich um eine NRI handelt.

d=Tag, KI=Konfidenzintervall, LOCF=Last Observation Carried Forward, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, NRI=Non-Responder-Imputation, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RDV=Remdesivir, RR=Relatives Risiko, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 4-32: Ergebnisse für klinischer Status (Sensitivitätsanalyse: Anteil Patienten mit Verschlechterung zu invasiver mechanischer Beatmung oder ECMO) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS5774-A und ACTT-1, ITT-Population)

Studie	Endpunkt	RDV-5d		RDV-10d		zVT		Behandlungsunterschied RDV-5d vs. zVT	Behandlungsunterschied RDV-10d vs. zVT
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert
Studien des pharmazeutischen Unternehmers									
GS5774-A	Anteil Patienten mit Verschlechterung zu invasiver mechanischer Beatmung oder ECMO	31	0	24	0	38	4 (10,5)	0,14 [0,01; 2,42]; 0,1742 0,12 [0,01; 2,35]; 0,1633 -0,11 [-0,20; -0,01]; 0,0345	0,17 [0,01; 3,08]; 0,2327 0,16 [0,01; 3,04]; 0,2205 -0,11 [-0,20; -0,01]; 0,0345
Studien Dritter									
ACTT-1	Anteil Patienten mit Verschlechterung zu invasiver mechanischer Beatmung oder ECMO	-	-	327	49 (15,0)	301	78 (25,9)	-	0,58 [0,42; 0,80]; 0,0008 0,50 [0,34; 0,75]; 0,0007 -0,11 [-0,17; -0,05]; 0,0007

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.

d=Tag, ECMO=Extrakorporale Membranoxygenierung, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RDV=Remdesivir, RR=Relatives Risiko, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 4-33: Ergebnisse für klinischer Status (ergänzend: Zeit bis zur Verbesserung) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS5774-A und CAP-2, ITT-Population)

Studie	**Endpunkt**	**RDV-5d**		**RDV-10d**		**zVT**		**Behandlungsunterschied RDV-5d vs. zVT**	**Behandlungsunterschied RDV-10d vs. zVT**
		n/N (%)	**Median**	**n/N (%)**	**Median**	**n/N (%)**	**Median**		
Studien des pharmazeutischen Unternehmers									
GS5774-A	Zeit bis zur Verbesserung	28/31 (90,3)	8,5 [7,0; 12,0][a]	24/24 (100)	7,5 [5,0; 11,0][a]	30/38 (78,9)	8,0 [6.0; 14,0][a]	1,16 [0,69; 1,94]; 0,5623[b]	1,53 [0,88; 2,65]; 0,1055[b]
Studien Dritter									
CAP-2	Zeit bis zur Verbesserung	-	-	NB	21,0 (13,0; 28,0)[c]	NB	23,0 (15,0; 28,0)[c]	-	1,23 [0,87; 1,75][d]

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.

a: Kaplan-Meier Schätzer mit 95%-KI nach der Methode von Brookmeyer and Crowley
b: HR [95%-KI]; p-Wert – HR aus Cox-Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariate mit 95%-Wald-KI, p-Wert aus Log-Rank-Test
c: Median (IQR)
d: HR [95%-KI] – HR aus Cox-Regressionsmodell

d=Tag, IQR=Interquartilsrange, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, NB=Nicht berichtet, RDV=Remdesivir, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verbesserung des klinischen Status (Studie GS5774-A, RDV-5d vs. SoC, ITT-Population)

RDV=Remdesivir, SoC=Standard of Care

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verbesserung des klinischen Status (Studie GS5774-A, RDV-10d vs. SoC, ITT-Population)

RDV=Remdesivir, SoC=Standard of Care

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verbesserung des klinischen Status (Studie CAP-2, ITT-Population)

* Einschließlich Todesfällen vor Tag 28, zensiert zu Tag 28
CI=Konfidenzintervall

Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Studie GS5774-A

In der Zulassungspopulation der Studie GS5774-A erreichten bei Ersetzung fehlender Werte mittels LOCF-Imputation 28 (90%) RDV-5d-Patienten, 24 (100%) RDV-10d-Patienten und 29 (76%) SoC-Patienten bis zum Studienende (Tag 28) eine Verbesserung des klinischen Status um ≥2 Kategorien auf der Ordinalskala. Es zeigt sich hinsichtlich des Anteils Patienten mit Verbesserung des klinischen Status zwar kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen RDV-5d und SoC, jedoch ein numerischer Vorteil für die Behandlung mit RDV-5d (RR [95%-KI]: 1,18 [0,96; 1,46]; p=0,1181). Zwischen den Behandlungen RDV-10d und SoC besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von RDV-10d (RR [95%-KI]: 1,31 [1,10; 1,56]; p=0,0028). Analoge Ergebnisse zeigt die NRI-Auswertung zu Tag 28 wie auch zu Tag 14.

Die ergänzend dargestellte Sensitivitätsanalyse zur Verbesserung des klinischen Status bestätigt die Ergebnisse der Auswertung des Anteils Patienten mit Verbesserung des klinischen Status: Innerhalb der Beobachtungszeit zeigte sich bei vier (11%) SoC-Patienten und keinem der Patienten unter Behandlung mit RDV eine Verschlechterung hin zur Notwendigkeit einer invasiven mechanischen Beatmung oder ECMO. Zwar zeigt sich weder zwischen den Behandlungen RDV-5d und SoC (RR [95%-KI]: 0,14 [0,01; 2,42]; p=0,1742) noch zwischen den Behandlungen RDV-10d und SoC (RR [95%-KI]: 0,17 [0,01; 3,08]; p=0,2327) ein statistisch signifikanter Unterschied, jedoch besteht sowohl für RDV-5d als auch für RDV-10d ein numerischer Vorteil.

Die mediane Zeit bis zur Verbesserung des klinischen Status betrug 8,5 Tage für Patienten des RDV-5d-Arms, 7,5 Tage für Patienten des RDV-10d-Arms und 8,0 Tage für Patienten des SoC-Arms. Hinsichtlich der Zeit bis zur Verbesserung des klinischen Status besteht weder zwischen den Behandlungen RDV-5d und SoC (HR [95%-KI]: 1,16 [0,69; 1,94]; p=0,5623) noch zwischen den Behandlungen RDV-10d und SoC (HR [95%-KI]: 1,53 [0,88; 2,65]; p=0,1055) ein statistisch signifikanter Unterschied.

Studien Dritter

Studie ACTT-1

In der Zulassungspopulation der Studie ACTT-1 erreichten 218 (67%) RDV-10d-Patienten und 161 (54%) Placebo-10d-Patienten zu Tag 15 eine Verbesserung des klinischen Status um ≥2 Kategorien auf der Ordinalskala. Es besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von RDV-10d (RR [95%-KI]: 1,25 [1,09; 1,42]; p=0,0009).

Die ergänzend dargestellte Sensitivitätsanalyse zur Verbesserung des klinischen Status bestätigt die Ergebnisse der Auswertung des Anteils Patienten mit Verbesserung des klinischen Status: Innerhalb der Beobachtungszeit zeigte sich bei 49 (15%) RDV-10d-Patienten und 78 (26%) Placebo-10d-Patienten eine Verschlechterung hin zur Notwendigkeit einer invasiven mechanischen Beatmung oder ECMO. Zwischen den Behandlungen besteht ein statistisch

signifikanter Unterschied zugunsten von RDV-10d (RR [95%-KI]: 0,58 [0,42; 0,80]; p=0,0008).

Studie CAP-2

In der Zulassungspopulation der Studie CAP-2 erreichten bei Ersetzung fehlender Werte mittels NRI 103 (65%) RDV-10d-Patienten und 45 (58%) Placebo-10d-Patienten bis zum Studienende (Tag 28) eine Verbesserung des klinischen Status um ≥2 Kategorien auf der Ordinalskala. Zwischen den Behandlungen besteht kein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95%-KI]: 1,13 [0,91; 1,41]; p=0,2798). Analoge Ergebnisse zeigt auch die Auswertung zu Tag 14.

Die mediane Zeit bis zur Verbesserung des klinischen Status betrug 21,0 Tage für Patienten des RDV-10d-Arms und 23,0 Tage für Patienten des Placebo-10d-Arms. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 1,23 [0,87; 1,75]).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse

Die Studien zeigen hohe klinische Homogenität untereinander (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Sowohl hinsichtlich der Patientenpopulationen (Baseline-Demografie und Krankheitscharakteristika) als auch hinsichtlich des Studiendesigns (Studiendauer, Endpunktoperationalisierungen, etc.) sind sich diese Studien sehr ähnlich, sodass sie in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden können. Dies auch vor dem Hintergrund, dass SoC unabhängig von den konkret eingesetzten Behandlungsmaßnahmen die zVT darstellt und entsprechend auch der Vergleich von RDV mit unterschiedlichen Wirkstoffen und Behandlungsmaßnahmen als klinisch homogene Fragestellung anzusehen ist.

Im Falle bedeutsamer statistischer Heterogenität (p-Wert des Heterogenitätstests <0,05) wird, bei gleichgerichteten Effekten und statistisch signifikanter Ergebnisse in mindestens zwei der in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien der Gesamtschätzer für die Nutzenbewertung herangezogen, wenn die Studien ein Gesamtgewicht von mindestens 80% am Gesamtschätzer haben. Anderenfalls wird der Gesamtschätzer für die Gesamtpopulation nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen.

Auf Basis der verfügbaren Evidenz kann eine Meta-Analyse der Studien GS5774-A, ACTT-1 und CAP-2 für den **Anteil genesener Patienten** zu Studienende (Tag 28) durchgeführt werden. Dabei werden für die Studie GS5774-A die Ergebnisse der LOCF-Imputation herangezogen. Für die Studie ACTT-1 liegen für die nutzenbewertungsrelevante Teilpopulation als bestverfügbare Annäherung die Ereigniszahlen der Analyse der Zeit bis zur Genesung in den Kategorien 5 und 6 vor. Da anzunehmen ist, dass der Anteil der Patienten mit einer

Verschlechterung nach Erreichen einer Genesung gering ist, werden die Ergebnisse in die Meta-Analyse eingeschlossen. Für die Studie CAP-2 liegen nur Ergebnisse der Observed-Auswertung vor, diese werden ebenfalls in die Meta-Analyse eingeschlossen; dies vor dem Hintergrund, dass in der Auswertung lediglich ein geringer Anteil an Patienten (RDV-10d: 5%, Placebo-10d: 1%) aufgrund fehlender Daten unberücksichtigt bleibt. Zudem werden die Ergebnisse der Auswertungen zu Tag 14 bzw. 15 aller drei Studien zusammengefasst. Dabei werden für die Studie GS5774-A die Ergebnisse der NRI herangezogen. Für die Studien ACTT-1 und CAP-2 liegen ausschließlich Observed-Auswertungen vor. Dennoch werden alle drei Studien in die Meta-Analyse eingeschlossen; dies vor dem Hintergrund, dass nur ein geringer Anteil ersetzter Werte aus der Studie GS5774-A (RDV-10d: 0%, SoC:13%) in die Auswertung eingeht.

Für die zur Genesung ergänzend dargestellte Sensitivitätsanalyse des **Anteils genesen aus dem Krankenhaus entlassener Patienten** zu Studienende (Tag 28) kann eine Meta-Analyse der Studien GS5774-A und CAP-2 durchgeführt werden. Dabei werden für die Studie GS5774-A die Ergebnisse der LOCF-Imputation und für die Studie CAP-2 die Ergebnisse der Observed-Auswertungen herangezogen. Zudem werden die Ergebnisse der Auswertungen zu Tag 14 bzw. 15 aller drei Studien zusammengefasst.

Des Weiteren kann eine Meta-Analyse der Studien GS5774-A und CAP-2 für den **Anteil Patienten mit Verbesserung des klinischen Status** zu Studienende (Tag 28) durchgeführt werden. Dabei werden für die Studie GS5774-A die Ergebnisse der LOCF-Imputation herangezogen. Zwar geht aus der verfügbaren Publikation zur Studie CAP-2 nicht eindeutig hervor, welcher Imputationsalgorithmus der Analyse zugrunde liegt, es wird jedoch davon ausgegangen, dass es sich um eine NRI handelt. Die Ergebnisse der NRI werden in die Meta-Analyse eingeschlossen; dies vor dem Hintergrund, dass nur ein geringer Anteil ersetzter Werte (RDV-10d: 5%, Placebo-10d: 1%) in die Auswertung eingeht. Zudem werden die Ergebnisse der Auswertungen zu Tag 14 bzw. 15 aller drei Studien (Studie GS5774-A: NRI, Studien ACTT-1 und CAP-2: Observed) zusammengefasst.

Für die zur Verbesserung des klinischen Status ergänzend dargestellte Sensitivitätsanalyse des **Anteils Patienten mit Verschlechterung zu invasiver mechanischer Beatmung oder ECMO** kann eine Meta-Analyse der Studien GS5774-A und ACTT-1 durchgeführt werden.

Für die ergänzend dargestellte Analyse der **Zeit bis zur Verbesserung des klinischen Status** wird eine Meta-Analyse der Studien GS5774-A und CAP-2 dargestellt.

Anteil genesener Patienten

Abbildung 13: Meta-Analyse für klinischer Status (Anteil genesener Patienten [Tag 14 bzw. 15]) aus RCT; RDV-10d vs. zVT (RR, FEM, ITT-Population)

d=Tag, FEM=Modell mit festen Effekten, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, RDV=Remdesivir, RR=Relatives Risiko, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Abbildung 14: Meta-Analyse für klinischer Status (Anteil genesener Patienten [Tag 14 bzw. 15]) aus RCT; RDV-10d vs. zVT (OR, FEM, ITT-Population)

d=Tag, FEM=Modell mit festen Effekten, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RDV=Remdesivir, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Meta-Analyse für den Anteil genesener Patienten zu Tag 14 bzw. 15 zeigt – bei nicht bedeutsamer Heterogenität (p=0,2611) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von RDV-10d (RR [95%-KI]: 1,21 [1,08; 1,37]; p=0,0016).

Abbildung 15: Meta-Analyse für klinischer Status (Anteil genesener Patienten [Tag 28]) aus RCT; RDV-10d vs. zVT (RR, FEM, ITT-Population)

d=Tag, FEM=Modell mit festen Effekten, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, RDV=Remdesivir, RR=Relatives Risiko, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Abbildung 16: Meta-Analyse für klinischer Status (Anteil genesener Patienten [Tag 28]) aus RCT; RDV-10d vs. zVT (OR, FEM, ITT-Population)

d=Tag, FEM=Modell mit festen Effekten, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RDV=Remdesivir, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Meta-Analyse für den Anteil genesener Patienten zu Studienende (Tag 28) zeigt – bei nicht bedeutsamer Heterogenität (p=0,3325) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von RDV-10d (RR [95%-KI]: 1,13 [1,04; 1,22]; p=0,0021).

Sensitivitätsanalyse: Anteil genesen aus dem Krankenhaus entlassener Patienten

Abbildung 17: Meta-Analyse für klinischer Status (Sensitivitätsanalyse: Anteil genesen aus dem Krankenhaus entlassener Patienten [Tag 14 bzw. 15]) aus RCT; RDV-10d vs. zVT (RR, FEM, ITT-Population)

d=Tag, FEM=Modell mit festen Effekten, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, RDV=Remdesivir, RR=Relatives Risiko, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Abbildung 18: Meta-Analyse für klinischer Status (Sensitivitätsanalyse: Anteil genesen aus dem Krankenhaus entlassener Patienten [Tag 14 bzw. 15]) aus RCT; RDV-10d vs. zVT (OR, FEM, ITT-Population)

d=Tag, FEM=Modell mit festen Effekten, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RDV=Remdesivir, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Meta-Analyse für den Anteil genesen aus dem Krankenhaus entlassener Patienten zu Tag 14 bzw. 15 zeigt – bei nicht bedeutsamer Heterogenität (p=0,6528) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von RDV-10d (RR [95%-KI]: 1,29 [1,06; 1,56]; p=0,0110).

Abbildung 19: Meta-Analyse für klinischer Status (Sensitivitätsanalyse: Anteil genesen aus dem Krankenhaus entlassener Patienten [Tag 28]) aus RCT; RDV-10d vs. zVT (RR, FEM, ITT-Population)

d=Tag, FEM=Modell mit festen Effekten, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, RDV=Remdesivir, RR=Relatives Risiko, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Abbildung 20: Meta-Analyse für klinischer Status (Sensitivitätsanalyse: Anteil genesen aus dem Krankenhaus entlassener Patienten [Tag 28]) aus RCT; RDV-10d vs. zVT (OR, FEM, ITT-Population)

d=Tag, FEM=Modell mit festen Effekten, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RDV=Remdesivir, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Meta-Analyse für den Anteil genesen aus dem Krankenhaus entlassener Patienten zu Studienende (Tag 28) zeigt – bei nicht bedeutsamer Heterogenität (p=0,1011) – zwar keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen, jedoch einen numerischen Vorteil für die Behandlung mit RDV-10d (RR [95%-KI]: 1,12 [0,95; 1,32]; p=0,1931). Hierbei ist die eingeschränkte Datenlage mit deutlich geringerer Patientenzahl – aus der Studie ACTT-1 liegen keine Ergebnisse zu Tag 28 vor – zu berücksichtigen.

Anteil Patienten mit Verbesserung des klinischen Status

Abbildung 21: Meta-Analyse für klinischer Status (Anteil Patienten mit Verbesserung [Tag 14 bzw. 15]) aus RCT; RDV-10d vs. zVT (RR, FEM, ITT-Population)

d=Tag, FEM=Modell mit festen Effekten, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, RDV=Remdesivir, RR=Relatives Risiko, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Abbildung 22: Meta-Analyse für klinischer Status (Anteil Patienten mit Verbesserung [Tag 14 bzw. 15]) aus RCT; RDV-10d vs. zVT (OR, FEM, ITT-Population)

d=Tag, FEM=Modell mit festen Effekten, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RDV=Remdesivir, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Meta-Analyse für den Anteil Patienten mit Verbesserung des klinischen Status zu Tag 14 bzw. 15 zeigt – bei nicht bedeutsamer Heterogenität (p=0,4087) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von RDV-10d (RR [95%-KI]: 1,26 [1,12; 1,42]; p=0,0002).

Abbildung 23: Meta-Analyse für klinischer Status (Anteil Patienten mit Verbesserung [Tag 28]) aus RCT; RDV-10d vs. zVT (RR, FEM, ITT-Population)

d=Tag, FEM=Modell mit festen Effekten, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, RDV=Remdesivir, RR=Relatives Risiko, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Abbildung 24: Meta-Analyse für klinischer Status (Anteil Patienten mit Verbesserung [Tag 28]) aus RCT; RDV-10d vs. zVT (OR, FEM, ITT-Population)

d=Tag, FEM=Modell mit festen Effekten, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RDV=Remdesivir, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Meta-Analyse für den Anteil Patienten mit Verbesserung des klinischen Status zu Studienende (Tag 28) zeigt – bei nicht bedeutsamer Heterogenität (p=0,2812) – zwar keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen, jedoch einen numerischen Vorteil für die Behandlung mit RDV-10d (RR [95%-KI]: 1,18 [1,00; 1,39]; p=0,0562). Hierbei ist die eingeschränkte Datenlage mit deutlich geringerer Patientenzahl – aus der Studie ACTT-1 liegen keine Ergebnisse zu Tag 28 vor – zu berücksichtigen.

Sensitivitätsanalyse: Anteil Patienten mit Verschlechterung zu invasiver mechanischer Beatmung oder ECMO

Abbildung 25: Meta-Analyse für klinischer Status (Sensitivitätsanalyse: Anteil Patienten mit Verschlechterung zu invasiver mechanischer Beatmung oder ECMO) aus RCT; RDV-10d vs. zVT (RR, FEM, ITT-Population)

d=Tag, FEM=Modell mit festen Effekten, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, RDV=Remdesivir, RR=Relatives Risiko, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Abbildung 26: Meta-Analyse für klinischer Status (Sensitivitätsanalyse: Anteil Patienten mit Verschlechterung zu invasiver mechanischer Beatmung oder ECMO) aus RCT; RDV-10d vs. zVT (OR, FEM, ITT-Population)

d=Tag, FEM=Modell mit festen Effekten, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RDV=Remdesivir, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Meta-Analyse für den Anteil Patienten mit Verschlechterung zu invasiver mechanischer Beatmung oder ECMO zeigt – bei nicht bedeutsamer Heterogenität (p=0,4120) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von RDV-10d (RR [95%-KI]: 0,56 [0,41; 0,77]; p=0,0004).

Ergänzend: Zeit bis zur Verbesserung des klinischen Status

Abbildung 27: Meta-Analyse für klinischer Status (ergänzend: Zeit bis zur Verbesserung) aus RCT; RDV-10d vs. zVT (HR, FEM, ITT-Population)

d=Tag, FEM=Modell mit festen Effekten, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, RDV=Remdesivir, SE=Standardfehler, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Meta-Analyse für die Zeit bis zur Verbesserung des klinischen Status zeigt – bei nicht bedeutsamer Heterogenität (p=0,5171) – zwar keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen, jedoch einen numerischen Vorteil für die Behandlung mit RDV-10d (HR [95%-KI]: 1,31 [0,97; 1,76]; p=0,0747). Hierbei ist die eingeschränkte Datenlage mit deutlich geringerer Patientenzahl – aus der Studie ACTT-1 liegen keine Ergebnisse vor – zu berücksichtigen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der im Dossier präsentierten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist ausführlich in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt.

Der Endpunkt klinischer Status wird in den Studien GS5774-A, ACTT-1 und CAP-2 jeweils anhand einer Ordinalskala definiert, deren Kategorisierung zwischen den Studien leicht variiert, inhaltlich jedoch vergleichbar ist. Die Kategorisierung der Ordinalskalen gewährleistet innerhalb der Studien eine objektive und vom Studienort unabhängige Erfassung. Es kann folglich von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse dieses Endpunkts auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.3 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-34: Operationalisierung von UE

Studie	Operationalisierung
Studien des pharmazeutischen Unternehmers	

GS5774-A	Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis im Zeitraum zwischen der ersten und letzten Behandlungsdosis + 28 Tage.
	Folgende Ereignisse sind von Interesse:
	• SUE
	• Schwere UE (definiert als UE Grad ≥3)
	• Therapieabbrüche aufgrund von UE
	• UE getrennt nach SOC und PT[a]:
	  ○ Jegliche UE getrennt nach SOC und PT, die bei ≥10% der Patienten in einem Studienarm oder bei ≥10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind[b]
	  ○ SUE getrennt nach SOC und PT, die bei ≥5% der Patienten in einem Studienarm oder bei ≥10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind[b]
	  ○ Schwere UE getrennt nach SOC und PT, die bei ≥5% der Patienten in einem Studienarm oder bei ≥10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind[b]
	Ergänzend werden außerdem folgende Ereignisse berichtet:
	• Gesamtrate UE
	• Nicht schwere UE (definiert als UE Grad <3)
	• Therapieabbrüche aufgrund von UE getrennt nach SOC und PT[c]
	• Gesamtrate UE, SUE und schwere UE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse[d]

Studien Dritter	

ACTT-1	Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis vom Grad 3 oder 4 oder potenziell therapieassoziierte Hypersensitivitätsreaktionen mit Grad ≥2, im Zeitraum von Studieneinschluss bis Tag 29.
	Folgende Ereignisse sind von Interesse:
	• SUE
	• Schwere UE (definiert als UE Grad 3-4)[e]
	• Therapieabbrüche aufgrund von UE
	• UE getrennt nach SOC und PT[a]:
	  ○ Jegliche UE getrennt nach PT, die bei ≥10% der Patienten in einem Studienarm oder bei ≥10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
	  ○ SUE getrennt nach PT, die bei ≥5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind[f]
	Ergänzend werden außerdem folgende Ereignisse berichtet:
	• Gesamtrate UE

CAP-2	Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis nach der antiviralen Behandlung. Folgende Ereignisse sind von Interesse: • SUE • Schwere UE (definiert als UE Grad 3-4)

Studie	Operationalisierung

	• Therapieabbrüche aufgrund von UE
	• UE getrennt nach SOC und PT[a]:
	  ○ Jegliche UE getrennt nach PT, die bei ≥2% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
	  ○ SUE getrennt nach PT
	  ○ Schwere UE getrennt nach PT
	Ergänzend werden außerdem folgende Ereignisse berichtet:
	• Gesamtrate UE
	• Therapieabbrüche aufgrund von UE getrennt nach PT[g]

SOLIDARITY	Endpunkt nicht erhoben.

a: Ergebnisse zu SOC und PT, die nicht nutzenbewertungsrelevant sind (Ereignisse, die lediglich eine nicht patientenrelevante Veränderung in einem Laborparameter darstellen), werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.
b: Häufigkeitskriterien werden pro Vergleich (RDV-5d vs. SoC und RDV-10d vs. SoC) geprüft.
c: Da keiner der RDV-Patienten die Behandlung aufgrund von UE abbrach und ein Abbruch von SoC nicht möglich war, entfällt die Darstellung der Therapieabbrüche aufgrund von UE getrennt nach SOC und PT.
d: Bei der Auswertung wurden post hoc identifizierte Ereignisse (bestimmte PT) ausgeschlossen, die potenziell im Zusammenhang mit der Grunderkrankung stehen. Darstellung einschließlich einer Auflistung der ausgeschlossenen Ereignisse in Anhang 4-G.
e: Für die nutzenbewertungsrelevante Population liegen keine Ergebnisse vor. Zur Einordnung des Sicherheitsprofils von RDV werden die Ergebnisse für die gesamte Safety-Population ergänzend dargestellt.
f: Für die nutzenbewertungsrelevante Population liegen keine Ergebnisse vor. Zur Einordnung des Sicherheitsprofils von RDV werden die Ergebnisse für die Teilpopulation der Patienten mit schwerer COVID-19 zu Baseline ergänzend dargestellt. Es können ausschließlich die in der verfügbaren Evidenz berichteten Ergebnisse dargestellt werden.
g: Darstellung der aus der verfügbaren Evidenz hervorgehenden Therapieabbrüche getrennt nach SOC und PT anhand einer Häufigkeitstabelle in Anhang 4-G.

COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, PT=Preferred Term, RDV=Remdesivir, SoC=Standard of Care, SOC=System Organ Class, SUE=Schweres unerwünschtes Ereignis, UE=Unerwünschtes Ereignis

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-E.

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE in RCT mit dem zbAM

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien des pharmazeutischen Unternehmers						
GS5774-A	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Studien Dritter						
ACTT-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CAP-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT=Intention-to-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Studie GS5774-A

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Da die Sicherheitsendpunkte standardisiert (MedDRA-Kodierung) erhoben bzw. präspezifiziert wurden, liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte können nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft.

Studien Dritter

Studie ACTT-1

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Da die Sicherheitsendpunkte standardisiert (MedDRA-Kodierung) erhoben bzw. präspezifiziert wurden, liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angesichts der Art und Schwere der Grunderkrankung weisen die Patienten viele Symptome und Anomalien in Vital- und Laborwerten auf, weshalb in der Studie lediglich Ereignisse vom Grad 3 oder 4 oder potenziell therapieassoziierte Hypersensitivitätsreaktionen mit Grad ≥2 als UE gesammelt und berichtet wurden. UE vom Grad 1 oder 2, die keiner Hypersensitivitätsreaktion entsprechen, sind somit in der Analyse nicht enthalten. Dies hat vor allem einen Einfluss auf die per se nur ergänzend dargestellte Gesamtrate UE, in der ein potenziell erhöhter Anteil an UE nicht berücksichtigt wird. Ein Einfluss auf schwere UE sowie SUE ist ausgeschlossen: Schwere UE umfassen gemäß Definition ausschließlich Ereignisse vom Grad 3-4 und die Erfassung von SUE wurde gemäß der üblichen Prinzipien (UE führt laut Prüfarzt zu Tod, einem lebensbedrohlichen UE, einer Hospitalisierung oder der Verlängerung

einer Hospitalisierung, einer andauernden oder erheblichen Unfähigkeit oder einer wesentlichen Störung der Fähigkeit, normale Lebensfunktionen auszuführen oder einer kongenitalen Anomalie/Geburtsfehler) vollumfassend durchgeführt. Hinsichtlich der Therapieabbrüche aufgrund von UE wird der Einfluss als gering eingeschätzt, da davon auszugehen ist, dass eine Behandlung in der vorliegenden Indikation in der Regel nicht aufgrund eines milden Ereignisses abgebrochen wird. Dahingegen ist bei den häufig auftretenden UE nach SOC und PT ein Einfluss auf die Ereignisraten nicht auszuschließen. Da für die Bewertung des Zusatznutzens schwere UE und SUE von deutlich höherer Relevanz sind, wird dieser Einfluss im Hinblick auf die Bewertung des Verzerrungspotenzials jedoch als gering angesehen.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt daher als niedrig eingestuft.

Studie CAP-2

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Da die Sicherheitsendpunkte standardisiert (MedDRA-Kodierung) erhoben bzw. präspezifiziert wurden, liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte können nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für UE aus RCT mit dem zbAM (Studien GS5774-A, ACTT-1 und CAP-2, Safety-Population)

Studie	**Endpunkt**	**RDV-5d**		**RDV-10d**		**zVT**		**Behandlungsunterschied RDV-5d vs. zVT**	**Behandlungsunterschied RDV-10d vs. zVT**
		N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert**	**RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert**
Studien des pharmazeutischen Unternehmers									
GS5774-A	SUE	31	0	24	2 (8,3)	38	7 (18,4)	0,08 [0,00; 1,37]; 0,0815 0,07 [0,00; 1,22]; 0,0677 -0,18 [-0,31; -0,06]; 0,0034	0,45 [0,10; 2,00]; 0,2955 0,40 [0,08; 2,13]; 0,2838 -0,10 [-0,27; 0,06]; 0,2325
	Schwere UE[a]	31	1 (3,2)	24	3 (12,5)	38	7 (18,4)	0,18 [0,02; 1,35]; 0,0943 0,15 [0,02; 1,27]; 0,0818 -0,15 [-0,29; -0,01]; 0,0310	0,68 [0,19; 2,37]; 0,5439 0,63 [0,15; 2,73]; 0,5392 -0,06 [-0,24; 0,12]; 0,5210
	Therapieabbrüche aufgrund von UE	31	0	24	0	38	nicht zutreffend[b]	NA	NA
	Ergänzend: Gesamtrate UE	31	13 (41,9)	24	18 (75,0)	38	21 (55,3)	0,76 [0,46; 1,26]; 0,2826 0,58 [0,22; 1,52]; 0,2722 -0,13 [-0,37; 0,10]; 0,2661	1,36 [0,94; 1,96]; 0,1036 2,43 [0,79; 7,47]; 0,1217 0,20 [-0,04; 0,43]; 0,0991
	Ergänzend: nicht schwere UE[c]	31	13 (41,9)	24	17 (70,8)	38	15 (39,5)	1,06 [0,60; 1,88]; 0,8356 1,11 [0,42; 2,91]; 0,8359 0,02 [-0,21; 0,26]; 0,8360	1,79 [1,12; 2,87]; 0,0148 3,72 [1,25; 11,13]; 0,0186 0,31 [0,07; 0,55]; 0,0102
Studien Dritter									
ACTT-1	SUE	-	-	325	73 (22,5)	300	96 (32,0)	-	0,70 [0,54; 0,91]; 0,0078 0,62 [0,43; 0,88]; 0,0076 -0,10 [-0,16; -0,03]; 0,0072
	Schwere UE[d,e]	-	-	532	273 (51,3)	516	295 (57,2)	-	0,90 [0,80; 1,00]; 0,0575 0,79 [0,62; 1,01]; 0,0573 -0,06 [-0,12; 0,00]; 0,0567

Studie	Endpunkt	RDV-5d		RDV-10d		zVT		Behandlungsunterschied RDV-5d vs. zVT	Behandlungsunterschied RDV-10d vs. zVT
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert
	Therapieabbrüche aufgrund von UE	-	-	325	28 (8,6)	300	47 (15,7)	-	0,55 [0,35; 0,85]; 0,0078 0,51 [0,31; 0,83]; 0,0075 -0,07 [-0,12; -0,02]; 0,0070
	Ergänzend: Gesamtrate UE	-	-	325	165 (50,8)	300	169 (56,3)	-	0,90 [0,78; 1,04]; 0,1634 0,80 [0,58; 1,10]; 0,1638 -0,06 [-0,13; 0,02]; 0,1628
CAP-2	SUE	-	-	155	28 (18,1)	78	20 (25,6)	-	0,70 [0,43; 1,17]; 0,1742 0,64 [0,33; 1,23]; 0,1791 -0,08 [-0,19; 0,04]; 0,1938
	Schwere UE[d]	-	-	155	13 (8,4)	78	11 (14,1)	-	0,59 [0,28; 1,27]; 0,1776 0,56 [0,24; 1,31]; 0,1800 -0,06 [-0,15; 0,03]; 0,2067
	Therapieabbrüche aufgrund von UE	-	-	155	18 (11,6)	78	4 (5,1)	-	2,26 [0,79; 6,46]; 0,1266 2,43 [0,79; 7,45]; 0,1200 0,06 [-0,01; 0,14]; 0,0706
	Ergänzend: Gesamtrate UE	-	-	155	102 (65,8)	78	50 (64,1)	-	1,03 [0,84; 1,26]; 0,7982 1,08 [0,61; 1,90]; 0,7966 0,02 [-0,11; 0,15]; 0,7973

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.

a: Schwere UE sind definiert als UE Grad ≥3.
b: Da den Patienten im Vergleichsarm keine spezifische Behandlung verabreicht wurde, können keine Therapieabbrüche aufgrund UE auftreten.
c: Nicht schwere UE sind definiert als UE Grad <3.
d: Schwere UE sind definiert als UE Grad 3-4.
e: Für die nutzenbewertungsrelevante Population liegen keine Ergebnisse vor. Zur Einordnung des Sicherheitsprofils von RDV werden die Ergebnisse für die gesamte Safety-Population ergänzend dargestellt.

COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, d=Tag, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA=Nicht auswertbar, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RDV=Remdesivir, RR=Relatives Risiko, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE=Unerwünschtes Ereignis, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Studie GS5774-A

In der Zulassungspopulation der Studie GS5774-A traten bei RDV-5d-Patienten keine SUE auf. Mindestens ein SUE trat jedoch bei zwei (8%) RDV-10d-Patienten und sieben (18%) SoC-Patienten auf. Weder zwischen den Behandlungen RDV-5d und SoC (RR [95%-KI]: 0,08 [0,00; 1,37]; p=0,0815) noch zwischen den Behandlungen RDV-10d und SoC (RR [95%-KI]: 0,45 [0,10; 2,00]; p=0,2955) besteht ein statistisch signifikanter Unterschied.

Es trat bei einem (3%) RDV-5d-Patienten, drei (13%) RDV-10d-Patienten und sieben (18%) SoC-Patienten mindestens ein schweres UE auf. Weder zwischen den Behandlungen RDV-5d und SoC (RR [95%-KI]: 0,18 [0,02; 1,35]; p=0,0943) noch zwischen den Behandlungen RDV-10d und SoC (RR [95%-KI]: 0,68 [0,19; 2,37]; p=0,5439) besteht dabei ein statistisch signifikanter Unterschied.

Keiner der RDV-Patienten brach die Behandlung aufgrund von UE ab. Ein Abbruch von SoC war nicht möglich.

Auch für die ergänzend dargestellte Gesamtrate UE zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungen (RDV-5d vs. SoC: RR [95%-KI]: 0,76 [0,46; 1,26]; p=0,2826; RDV-10d vs. SoC: RR [95%-KI]: 1,36 [0,94; 1,96]; p=0,1036). Hinsichtlich den ebenfalls ergänzend dargestellten nicht schweren UE zeigt sich kein Behandlungsunterschied zwischen RDV-5d und SoC (RR [95%-KI]: 1,06 [0,60; 1,88]; p=0,8356), während ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen RDV-10d und SoC zuungunsten von RDV-10d besteht (RR [95%-KI]: 1,79 [1,12; 2,87]; p=0,0148).

Studien Dritter

Studie ACTT-1

In der Zulassungspopulation der Studie ACTT-1 trat bei 73 (23%) RDV-10d-Patienten und 96 (32%) Placebo-10d-Patienten mindestens ein SUE auf. Zwischen den Behandlungen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von RDV-10d (RR [95%-KI]: 0,70 [0,54; 0,91]; p=0,0078).

In der gesamten Safety-Population trat bei 273 (51%) RDV-10d-Patienten und 295 (57%) Placebo-10d-Patienten mindestens ein schweres UE auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 0,90 [0,80; 1,00]; p=0,0575)

Die Behandlung brachen 28 (9%) RDV-10d-Patienten und 47 (16%) Placebo-10d-Patienten der Patienten der Zulassungspopulation aufgrund von UE ab. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zugunsten von RDV-10d (RR [95%-KI]: 0,55 [0,35; 0,85]; p=0,0078).

Für die ergänzend dargestellte Gesamtrate UE zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,90 [0,78; 1,04]; p=0,1634).

Studie CAP-2

In der Zulassungspopulation der Studie CAP-2 trat bei 28 (18%) RDV-10d-Patienten und 20 (26%) Placebo-10d-Patienten mindestens ein SUE trat auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,70 [0,43; 1,17]; p=0,1742).

Es trat bei 13 (8%) RDV-10d-Patienten und elf (14%) Placebo-10d-Patienten mindestens ein schweres UE auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 0,59 [0,28; 1,27]; p=0,1776)

Die Behandlung brachen 18 (12%) RDV-10d-Patienten und vier (5%) Placebo-10d-Patienten aufgrund von UE ab. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 2,26 [0,79; 6,46]; p=0,1266).

Auch für die ergänzend dargestellte Gesamtrate UE zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,03 [0,84; 1,26]; p=0,7982).

Tabelle 4-37: Ergebnisse für jegliche UE getrennt nach SOC und PT aus RCT mit dem zbAM (Studien GS5774-A, ACTT-1 und CAP-2, Safety-Population)

Studie	**Endpunkt**	**RDV-5d**		**RDV-10d**		**zVT**		**Behandlungsunterschied RDV-5d vs. zVT**	**Behandlungsunterschied RDV-10d vs. zVT**
		N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert**	**RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert**
Studien des pharmazeutischen Unternehmers									
GS5774-A	SOC Herz-erkrankungen	31	0	24	0	38	4 (10,5)	0,14 [0,01; 2,42]; 0,1742 0,12 [0,01; 2,35]; 0,1633 -0,11 [-0,20; -0,01]; 0,0345	0,17 [0,01; 3,08]; 0,2327 0,16 [0,01; 3,04]; 0,2205 -0,11 [-0,20; -0,01]; 0,0345
	SOC Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts	31	6 (19,4)	24	2 (8,3)	38	5 (13,2)	1,47 [0,50; 4,37]; 0,4869 1,58 [0,43; 5,79]; 0,4866 0,06 [-0,11; 0,24]; 0,4896	0,63 [0,13; 3,01]; 0,5656 0,60 [0,11; 3,37]; 0,5619 -0,05 [-0,20; 0,11]; 0,5397
	PT Diarrhoe	31	0	24	1 (4,2)	38	4 (10,5)	0,14 [0,01; 2,42]; 0,1742 0,12 [0,01; 2,35]; 0,1633 -0,11 [-0,20; -0,01]; 0,0345	0,40 [0,05; 3,33]; 0,3940 0,37 [0,04; 3,52]; 0,3868 -0,06 [-0,19; 0,06]; 0,3231
	SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	-	-	24	4 (16,7)	38	1 (2,6)	-	6,33 [0,75; 53,34]; 0,0896 7,40 [0,77; 70,76]; 0,0823 0,14 [-0,02; 0,30]; 0,0808
	SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	31	2 (6,5)	24	1 (4,2)	38	6 (15,8)	0,41 [0,09; 1,88]; 0,2511 0,37 [0,07; 1,97]; 0,2425 -0,09 [-0,24; 0,05]; 0,2057	0,26 [0,03; 2,06]; 0,2037 0,23 [0,03; 2,06]; 0,1896 -0,12 [-0,26; 0,02]; 0,1058
	SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	31	2 (6,5)	24	2 (8,3)	38	5 (13,2)	0,49 [0,10; 2,36]; 0,3735 0,46 [0,08; 2,53]; 0,3681 -0,07 [-0,21; 0,07]; 0,3407	0,63 [0,13; 3,01]; 0,5656 0,60 [0,11; 3,37]; 0,5619 -0,05 [-0,20; 0,11]; 0,5397

Studie	Endpunkt	RDV-5d		RDV-10d		zVT		Behandlungsunterschied RDV-5d vs. zVT	Behandlungsunterschied RDV-10d vs. zVT
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert
	SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	-	-	24	3 (12,5)	38	2 (5,3)	-	2,38 [0,43; 13,19]; 0,3228 2,57 [0,40; 16,66]; 0,3218 0,07 [-0,08; 0,22]; 0,3449
	SOC Unter-suchungen	31	4 (12,9)	24	3 (12,5)	38	4 (10,5)	1,23 [0,33; 4,51]; 0,7593 1,26 [0,29; 5,50]; 0,7594 0,02 [-0,13; 0,18]; 0,7609	1,19 [0,29; 4,85]; 0,8108 1,21 [0,25; 5,97]; 0,8112 0,02 [-0,14; 0,18]; 0,8140
Studien Dritter									
ACTT-1	PT Akute Nierenschädigung	-	-	325	14 (4,3)	300	16 (5,3)	-	0,81 [0,40; 1,63]; 0,5498 0,80 [0,38; 1,67]; 0,5497 -0,01 [-0,04; 0,02]; 0,5505
	PT Anämie	-	-	325	10 (3,1)	300	16 (5,3)	-	0,58 [0,27; 1,25]; 0,1639 0,56 [0,25; 1,26]; 0,1632 -0,02 [-0,05; 0,01]; 0,1617
	PT Hypoxie	-	-	325	9 (2,8)	300	13 (4,3)	-	0,64 [0,28; 1,47]; 0,2934 0,63 [0,26; 1,49]; 0,2930 -0,02 [-0,04; 0,01]; 0,2928
	PT Fieber	-	-	325	16 (4,9)	300	13 (4,3)	-	1,14 [0,56; 2,32]; 0,7264 1,14 [0,54; 2,42]; 0,7264 0,01 [-0,03; 0,04]; 0,7255
	PT Atemstörung	-	-	325	15 (4,6)	300	23 (7,7)	-	0,60 [0,32; 1,13]; 0,1151 0,58 [0,30; 1,14]; 0,1144 -0,03 [-0,07; 0,01]; 0,1134
	PT Respiratorische Insuffizienz	-	-	325	26 (8,0)	300	49 (16,3)	-	0,49 [0,31; 0,77]; 0,0018 0,45 [0,27; 0,74]; 0,0017 -0,08 [-0,13; -0,03]; 0,0014

Studie	**Endpunkt**	**RDV-5d**		**RDV-10d**		**zVT**		**Behandlungsunterschied RDV-5d vs. zVT**	**Behandlungsunterschied RDV-10d vs. zVT**
		N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert**	**RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert**
CAP-2	PT Obstipation	-	-	155	21 (13,5)	78	12 (15,4)	-	0,88 [0,46; 1,70]; 0,7037 0,86 [0,40; 1,86]; 0,7046 -0,02 [-0,11; 0,08]; 0,7092
	PT Diarrhoe	-	-	155	5 (3,2)	78	2 (2,6)	-	1,26 [0,25; 6,34]; 0,7808 1,27 [0,24; 6,68]; 0,7805 0,01 [-0,04; 0,05]; 0,7720
	PT Übelkeit	-	-	155	8 (5,2)	78	2 (2,6)	-	2,01 [0,44; 9,25]; 0,3687 2,07 [0,43; 9,98]; 0,3656 0,03 [-0,02; 0,08]; 0,3031
	PT Erbrechen	-	-	155	4 (2,6)	78	2 (2,6)	-	1,01 [0,19; 5,38]; 0,9940 1,01 [0,18; 5,62]; 0,9940 0,00 [-0,04; 0,04]; 0,9940
	PT Ausschlag	-	-	155	11 (7,1)	78	2 (2,6)	-	2,77 [0,63; 12,18]; 0,1781 2,90 [0,63; 13,43]; 0,1728 0,05 [-0,01; 0,10]; 0,0969
	PT Anämie	-	-	155	18 (11,6)	78	12 (15,4)	-	0,75 [0,38; 1,49]; 0,4161 0,72 [0,33; 1,59]; 0,4186 -0,04 [-0,13; 0,06]; 0,4347

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.

COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, d=Tag, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, PT=Preferred Term, RD=Risikodifferenz, RDV=Remdesivir, RR=Relatives Risiko, SOC=System Organ Class, UE=Unerwünschtes Ereignis, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Studie GS5774-A

In der Zulassungspopulation der Studie GS5774-A traten folgende, als patientenrelevant einzustufende UE getrennt nach SOC und PT bei ≥10% der Patienten in einem Studienarm oder bei ≥10 Patienten in einem Studienarm auf:

- SOC Herzerkrankungen (RDV-5d: 0%, RDV-10d: 0%, SoC: 11%)
- SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (RDV-5d: 19%, RDV-10d: 8%, SoC: 13%)
    - PT Diarrhoe (RDV-5d: 0%, RDV-10d: 4%, SoC: 11%)
- SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (RDV-10d: 17%, SoC: 3%)
- SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (RDV-5d: 7%, RDV-10d: 4%, SoC: 16%)
- SOC Untersuchungen (RDV-5d: 13%, RDV-10d: 13%, SoC: 11%)
- SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (RDV-5d: 7%, RDV-10d: 8%, SoC: 13%)
- SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (RDV-10d: 13%, SoC: 5%)

Es zeigt sich für keines der Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Studien Dritter

Studie ACTT-1

In der Zulassungspopulation der Studie ACTT-1 traten folgende, als patientenrelevant einzustufende UE getrennt nach PT bei ≥10% der Patienten in einem Studienarm oder bei ≥10 Patienten in einem Studienarm auf:

- PT Akute Nierenschädigung (RDV-10d: 4%, Placebo-10d: 5%)
- PT Anämie (RDV-10d: 3%, Placebo-10d: 5%)
- PT Hypoxie (RDV-10d: 3%, Placebo-10d: 4%)
- PT Fieber (RDV-10d: 5%, Placebo-10d: 4%)
- PT Atemstörung (RDV-10d: 5%, Placebo-10d: 8%)
- PT Respiratorische Insuffizienz (RDV-10d: 8%, Placebo-10d: 16%)

Für UE mit dem PT Respiratorische Insuffizienz zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungensunterschied zugunsten von RDV-10d (RR [95%-KI]: 0,49 [0,31; 0,77]; p=0,0018).

Für kein weiteres Ereignis zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Studie CAP-2

In der Zulassungspopulation der Studie CAP-2 traten folgende, als patientenrelevant einzustufende UE getrennt nach PT bei ≥2% der Patienten in einem Studienarm auf:

- PT Anämie (RDV-10d: 12%, Placebo-10d: 15%)
- PT Obstipation (RDV-10d: 14%, Placebo-10d: 15%)
- PT Diarrhoe (RDV-10d: 3%, Placebo-10d: 3%)
- PT Übelkeit (RDV-10d: 5%, Placebo-10d: 3%)
- PT Erbrechen (RDV-10d: 3%, Placebo-10d: 3%)
- PT Ausschlag (RDV-10d: 7%, Placebo-10d: 3%)

Es zeigt sich für keines der Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für SUE getrennt nach SOC und PT aus RCT mit dem zbAM (Studien GS5774-A, ACTT-1 und CAP-2, Safety-Population)

Studie	**Endpunkt**	**RDV-5d**		**RDV-10d**		**zVT**		**Behandlungsunterschied RDV-5d vs. zVT**	**Behandlungsunterschied RDV-10d vs. zVT**
		N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert**	**RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert**
Studien des pharmazeutischen Unternehmers									
GS5774-A	SOC Herz-erkrankungen	31	0	24	0	38	2 (5,3)	0,24 [0,01; 4,90]; 0,3564 0,23 [0,01; 5,01]; 0,3511 -0,05 [-0,12; 0,02]; 0,1462	0,31 [0,02; 6,23]; 0,4459 0,30 [0,01; 6,48]; 0,4409 -0,05 [-0,12; 0,02]; 0,1462
	PT Herzstillstand	31	0	24	0	38	2 (5,3)	0,24 [0,01; 4,90]; 0,3564 0,23 [0,01; 5,01]; 0,3511 -0,05 [-0,12; 0,02]; 0,1462	0,31 [0,02; 6,23]; 0,4459 0,30 [0,01; 6,48]; 0,4409 -0,05 [-0,12; 0,02]; 0,1462
	SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	31	0	24	0	38	2 (5,3)	0,24 [0,01; 4,90]; 0,3564 0,23 [0,01; 5,01]; 0,3511 -0,05 [-0,12; 0,02]; 0,1462	0,31 [0,02; 6,23]; 0,4459 0,30 [0,01; 6,48]; 0,4409 -0,05 [-0,12; 0,02]; 0,1462
	SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	31	0	24	0	38	4 (10,5)	0,14 [0,01; 2,42]; 0,1742 0,12 [0,01; 2,35]; 0,1633 -0,11 [-0,20; -0,01]; 0,0345	0,17 [0,01; 3,08]; 0,2327 0,16 [0,01; 3,04]; 0,2205 -0,11 [-0,20; -0,01]; 0,0345
	PT Respiratorische Insuffizienz	31	0	24	0	38	2 (5,3)	0,24 [0,01; 4,90]; 0,3564 0,23 [0,01; 5,01]; 0,3511 -0,05 [-0,12; 0,02]; 0,1462	0,31 [0,02; 6,23]; 0,4459 0,30 [0,01; 6,48]; 0,4409 -0,05 [-0,12; 0,02]; 0,1462
Studien Dritter									
ACTT-1[a]	PT Respiratorische Insuffizienz	-	-	477	34 (7,1)	467	57 (12,2)	-	0,58 [0,39; 0,88]; 0,0093 0,55 [0,35; 0,86]; 0,0089 -0,05 [-0,09; -0,01]; 0,0081

Studie	Endpunkt	RDV-5d		RDV-10d		zVT		Behandlungsunterschied RDV-5d vs. zVT	Behandlungsunterschied RDV-10d vs. zVT
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert
CAP-2	PT Akutes Koronarsyndrom	-	-	155	0	78	1 (1,3)	-	0,17 [0,01; 4,10]; 0,2742 0,17 [0,01; 4,13]; 0,2734 -0,01 [-0,04; 0,02]; 0,4232
	PT Akute Nierenschädigung	-	-	155	1 (0,6)	78	0	-	1,52 [0,06; 36,87]; 0,7972 1,52 [0,06; 37,85]; 0,7970 0,01 [-0,02; 0,03]; 0,5864
	PT Bronchitis	-	-	155	0	78	1 (1,3)	-	0,17 [0,01; 4,10]; 0,2742 0,17 [0,01; 4,13]; 0,2734 -0,01 [-0,04; 0,02]; 0,4232
	PT Herzstillstand	-	-	155	1 (0,6)	78	0	-	1,52 [0,06; 36,87]; 0,7972 1,52 [0,06; 37,85]; 0,7970 0,01 [-0,02; 0,03]; 0,5864
	PT Kardiopul-monales Versagen	-	-	155	8 (5,2)	78	7 (9,0)	-	0,58 [0,22; 1,53]; 0,2672 0,55 [0,19; 1,58]; 0,2688 -0,04 [-0,11; 0,03]; 0,3017
	PT Tiefe Venenthrombose	-	-	155	1 (0,6)	78	1 (1,3)	-	POR: 0,47 [0,03; 9,01]; 0,6197 0,50 [0,03; 7,94]; 0,6256 0,50 [0,03; 8,10]; 0,6257 -0,01 [-0,03; 0,02]; 0,6554
	PT Diabetische Ketoazidose	-	-	155	0	78	1 (1,3)	-	0,17 [0,01; 4,10]; 0,2742 0,17 [0,01; 4,13]; 0,2734 -0,01 [-0,04; 0,02]; 0,4232
	PT Untere gastrointestinale Blutung	-	-	155	1 (0,6)	78	0	-	1,52 [0,06; 36,87]; 0,7972 1,52 [0,06; 37,85]; 0,7970 0,01 [-0,02; 0,03]; 0,5864

Studie	Endpunkt	RDV-5d		RDV-10d		zVT		Behandlungsunterschied RDV-5d vs. zVT	Behandlungsunterschied RDV-10d vs. zVT
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert
	PT Ileus	-	-	155	0	78	1 (1,3)	-	0,17 [0,01; 4,10]; 0,2742 0,17 [0,01; 4,13]; 0,2734 -0,01 [-0,04; 0,02]; 0,4232
	PT Lungenabszess	-	-	155	0	78	1 (1,3)	-	0,17 [0,01; 4,10]; 0,2742 0,17 [0,01; 4,13]; 0,2734 -0,01 [-0,04; 0,02]; 0,4232
	PT Multiorgandys-funktionssyndrom	-	-	155	1 (0,6)	78	2 (2,6)	-	0,25 [0,02; 2,73]; 0,2568 0,25 [0,02; 2,76]; 0,2563 -0,02 [-0,06; 0,02]; 0,3129
	PT Lungenembolie	-	-	155	1 (0,6)	78	1 (1,3)	-	POR: 0,47 [0,03; 9,01]; 0,6197 0,50 [0,03; 7,94]; 0,6256 0,50 [0,03; 8,10]; 0,6257 -0,01 [-0,03; 0,02]; 0,6554
	PT Wiederauftreten von COVID-19	-	-	155	1 (0,6)	78	0	-	1,52 [0,06; 36,87]; 0,7972 1,52 [0,06; 37,85]; 0,7970 0,01 [-0,02; 0,03]; 0,5864
	PT Sepsis	-	-	155	0	78	1 (1,3)	-	0,17 [0,01; 4,10]; 0,2742 0,17 [0,01; 4,13]; 0,2734 -0,01 [-0,04; 0,02]; 0,4232
	PT Septischer Schock	-	-	155	1 (0,6)	78	1 (1,3)	-	POR: 0,47 [0,03; 9,01]; 0,6197 0,50 [0,03; 7,94]; 0,6256 0,50 [0,03; 8,10]; 0,6257 -0,01 [-0,03; 0,02]; 0,6554

Studie	**Endpunkt**	**RDV-5d**		**RDV-10d**		**zVT**		**Behandlungsunterschied RDV-5d vs. zVT**	**Behandlungsunterschied RDV-10d vs. zVT**
		N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert**	**RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert**
	PT Tachykardie	-	-	155	0	78	1 (1,3)	-	0,17 [0,01; 4,10]; 0,2742 0,17 [0,01; 4,13]; 0,2734 -0,01 [-0,04; 0,02]; 0,4232
	PT Lungenversagen oder ARDS	-	-	155	16 (10,3)	78	6 (7,7)	-	1,34 [0,55; 3,29]; 0,5209 1,38 [0,52; 3,68]; 0,5185 0,03 [-0,05; 0,10]; 0,4981

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.

a: Für die nutzenbewertungsrelevante Population liegen keine Ergebnisse vor. Zur Einordnung des Sicherheitsprofils von RDV werden die Ergebnisse für die Teilpopulation der Patienten mit schwerer COVID-19 zu Baseline ergänzend dargestellt.

ARDS=Akutes Lungenversagen oder akutes Atemnotsyndrom, COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, d=Tag, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, RD=Risikodifferenz, RDV=Remdesivir, RR=Relatives Risiko, SOC=System Organ Class, SUE=Schwerwiegende unerwünschtes Ereignis, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Studie GS5774-A

In der Zulassungspopulation der Studie GS5774-A traten folgende, als patientenrelevant einzustufende SUE getrennt nach SOC und PT bei ≥5% der Patienten in einem Studienarm oder bei ≥10 Patienten in einem Studienarm auf:

- SOC Herzerkrankungen (RDV-5d: 0%, RDV-10d: 0%, SoC: 5%)
  - PT Herzstillstand (RDV-5d: 0%, RDV-10d: 0%, SoC: 5%)
- SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (RDV-5d: 0%, RDV-10d: 0%, SoC: 5%)
- SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (RDV-5d: 0%, RDV-10d: 0%, SoC: 11%)
  - PT Respiratorische Insuffizienz (RDV-5d: 0%, RDV-10d: 0%, SoC: 5%)

Es zeigt sich für keines der Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Studien Dritter

Studie ACTT-1

In der Teilpopulation der Patienten mit schwerer COVID-19 zu Baseline der Studie ACTT-1 trat lediglich das als patientenrelevant einzustufende SUE mit dem PT Respiratorische Insuffizienz bei ≥5% der Patienten in einem Studienarm (RDV-10d: 7%, Placebo-10d: 12%) auf, für das ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von RDV-10d besteht (RR [95%-KI]: 0,58 [0,39; 0,88]; p=0,0093).

Studie CAP-2

Für die Studie CAP-2 wurden folgende, als patientenrelevant einzustufende SUE getrennt nach PT berichtet:

- PT Akutes Koronarsyndrom (RDV-10d: 0%, Placebo-10d: 1%)
- PT Akute Nierenschädigung (RDV-10d: 1%, Placebo-10d: 0%)
- PT Bronchitis (RDV-10d: 0%, Placebo-10d: 1%)
- PT Herzstillstand (RDV-10d: 1%, Placebo-10d: 0%)
- PT Kardiopulmonales Versagen (RDV-10d: 5%, Placebo-10d: 9%)
- PT Tiefe Venenthrombose (RDV-10d: 1%, Placebo-10d: 1%)
- PT Diabetische Ketoazidose (RDV-10d: 0%, Placebo-10d: 1%)
- PT Untere gastrointestinale Blutung (RDV-10d: 1%, Placebo-10d: 0%)
- PT Ileus (RDV-10d: 0%, Placebo-10d: 1%)
- PT Lungenabszess (RDV-10d: 0%, Placebo-10d: 1%)

- PT Multiorgandysfunktionssyndrom (RDV-10d: 1%, Placebo-10d: 3%)
- PT Lungenembolie (RDV-10d: 1%, Placebo-10d: 1%)
- PT Wiederauftreten von COVID-19 (RDV-10d: 1%, Placebo-10d: 0%)
- PT Sepsis (RDV-10d: 0%, Placebo-10d: 1%)
- PT Septischer Schock (RDV-10d: 1%, Placebo-10d: 1%)
- PT Tachykardie (RDV-10d: 0%, Placebo-10d: 1%)
- PT Lungenversagen oder ARDS (RDV-10d: 10%, Placebo-10d: 8%)

Es zeigt sich für keines der Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für schwere UE getrennt nach SOC und PT aus RCT mit dem zbAM (Studien GS5774-A und CAP-2, Safety-Population)

Studie	**Endpunkt**	**RDV-5d**		**RDV-10d**		**zVT**		**Behandlungsunterschied RDV-5d vs. zVT**	**Behandlungsunterschied RDV-10d vs. zVT**
		N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert**	**RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert**
Studien des pharmazeutischen Unternehmers									
GS5774-A[a]	SOC Herz-erkrankungen	31	0	24	0	38	2 (5,3)	0,24 [0,01; 4,90]; 0,3564 0,23 [0,01; 5,01]; 0,3511 -0,05 [-0,12; 0,02]; 0,1462	0,31 [0,02; 6,23]; 0,4459 0,30 [0,01; 6,48]; 0,4409 -0,05 [-0,12; 0,02]; 0,1462
	PT Herzstillstand	31	0	24	0	38	2 (5,3)	0,24 [0,01; 4,90]; 0,3564 0,23 [0,01; 5,01]; 0,3511 -0,05 [-0,12; 0,02]; 0,1462	0,31 [0,02; 6,23]; 0,4459 0,30 [0,01; 6,48]; 0,4409 -0,05 [-0,12; 0,02]; 0,1462
	SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	31	0	24	0	38	2 (5,3)	0,24 [0,01; 4,90]; 0,3564 0,23 [0,01; 5,01]; 0,3511 -0,05 [-0,12; 0,02]; 0,1462	0,31 [0,02; 6,23]; 0,4459 0,30 [0,01; 6,48]; 0,4409 -0,05 [-0,12; 0,02]; 0,1462
	SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	31	0	24	0	38	4 (10,5)	0,14 [0,01; 2,42]; 0,1742 0,12 [0,01; 2,35]; 0,1633 -0,11 [-0,20; -0,01]; 0,0345	0,17 [0,01; 3,08]; 0,2327 0,16 [0,01; 3,04]; 0,2205 -0,11 [-0,20; -0,01]; 0,0345
	PT Respiratorische Insuffizienz	31	0	24	0	38	2 (5,3)	0,24 [0,01; 4,90]; 0,3564 0,23 [0,01; 5,01]; 0,3511 -0,05 [-0,12; 0,02]; 0,1462	0,31 [0,02; 6,23]; 0,4459 0,30 [0,01; 6,48]; 0,4409 -0,05 [-0,12; 0,02]; 0,1462

Studie	**Endpunkt**	**RDV-5d**		**RDV-10d**		**zVT**		**Behandlungsunterschied RDV-5d vs. zVT**	**Behandlungsunterschied RDV-10d vs. zVT**
		N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert**	**RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert**
Studien Dritter[b]									
CAP-2[c]	PT Anämie	-	-	155	1 (0,6)	78	2 (2,6)	-	0,25 [0,02; 2,73]; 0,2568 0,25 [0,02; 2,76]; 0,2563 -0,02 [-0,06; 0,02]; 0,3129

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.

a: Schwere UE sind definiert als UE Grad ≥3
b: Für die Studie ACTT-1 wurden schweren UE nicht getrennt nach SOC und PT berichtet.
c: Schwere UE sind definiert als UE Grad 3-4

d=Tag, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, PT=Preferred Term, RD=Risikodifferenz, RDV=Remdesivir, RR=Relatives Risiko, SOC=System Organ Class, UE=Unerwünschtes Ereignis, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Studie GS5774-A

In der Zulassungspopulation der Studie GS5774-A traten folgende, als patientenrelevant einzustufende schwere UE getrennt nach SOC und PT bei ≥5% der Patienten in einem Studienarm oder bei ≥10 Patienten in einem Studienarm auf:

- SOC Herzerkrankungen (RDV-5d: 0%, RDV-10d: 0%, SoC: 5%)
  - PT Herzstillstand (RDV-5d: 0%, RDV-10d: 0%, SoC: 5%)
- SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (RDV-5d: 0%, RDV-10d: 0%, SoC: 5%)
- SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (RDV-5d: 0%, RDV-10d: 0%, SoC: 11%)
  - PT Respiratorische Insuffizienz (RDV-5d: 0%, RDV-10d: 0%, SoC: 5%)

Es zeigt sich für keines der Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Studien Dritter

Studie ACTT-1

Für die Studie ACTT-1 wurden schwere UE nicht getrennt nach SOC und PT berichtet.

Studie CAP-2

Für die Studie CAP-2 wurde als patientenrelevant einzustufendes schweres UE lediglich der PT Anämie berichtet (RDV-10d: 1%, Placebo-10d: 3%), für das kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse

Die Studien zeigen hohe klinische Homogenität untereinander (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Sowohl hinsichtlich der Patientenpopulationen (Baseline-Demografie und Krankheitscharakteristika) als auch hinsichtlich des Studiendesigns (Studiendauer, Endpunktoperationalisierungen, etc.) sind sich diese Studien sehr ähnlich, sodass sie in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden können. Dies auch vor dem Hintergrund, dass SoC unabhängig von den konkret eingesetzten Behandlungsmaßnahmen die zVT darstellt und entsprechend auch der Vergleich von RDV mit unterschiedlichen Wirkstoffen und Behandlungsmaßnahmen als klinisch homogene Fragestellung anzusehen ist.

Im Falle bedeutsamer statistischer Heterogenität (p-Wert des Heterogenitätstests <0,05) wird, bei gleichgerichteten Effekten und statistisch signifikanter Ergebnisse in mindestens zwei der in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien der Gesamtschätzer für die Nutzenbewertung herangezogen, wenn die Studien ein Gesamtgewicht von mindestens 80% am Gesamtschätzer haben. Anderenfalls wird der Gesamtschätzer für die Gesamtpopulation nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen.

Auf Basis der verfügbaren Evidenz kann eine Meta-Analyse der Studien GS5774-A, ACTT-1 und CAP-2 für **SUE** und **Therapieabbrüche aufgrund von UE** durchgeführt werden.

Für **schwere UE** wird eine Meta-Analyse der Studien GS5774-A und CAP-2 dargestellt. Da aus der Studie ACTT-1 für schwere UE nur die Ergebnisse der gesamten Safety-Population vorliegen und diese lediglich ergänzend zur Einordnung des Sicherheitsprofils von RDV dargestellt werden, bei der Ableitung des Zusatznutzens jedoch nur übergeordnet berücksichtig werden, werden die Ergebnisse nicht in die Meta-Analyse eingeschlossen.

Des Weiteren können einzelne PT in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden: Für **UE mit dem PT Diarrhoe** kann eine Meta-Analyse der Studien GS5774-A und CAP-2, für **UE mit dem PT Anämie** eine Meta-Analyse der Studien ACTT-1 und CAP-2 durchgeführt werden.

Für die ergänzend dargestellte **Gesamtrate UE** wird eine Meta-Analyse der Studien GS5774-A, ACTT-1 und CAP-2 dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Abbildung 28: Meta-Analyse für SUE aus RCT; RDV-10d vs. zVT (RR, FEM, Safety-Population)

d=Tag, FEM=Modell mit festen Effekten, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, RDV=Remdesivir, RR=Relatives Risiko, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Abbildung 29: Meta-Analyse für SUE aus RCT; RDV-10d vs. zVT (OR, FEM, Safety-Population)

d=Tag, FEM=Modell mit festen Effekten, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RDV=Remdesivir, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Meta-Analyse für SUE zeigt – bei nicht bedeutsamer Heterogenität (p=0,8477) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von RDV-10d (RR [95%-KI]: 0,69 [0,55; 0,87]; p=0,0017).

Schwere unerwünschte Ereignisse

Abbildung 30: Meta-Analyse für schwere UE aus RCT; RDV-10d vs. zVT (RR, FEM, Safety-Population)

d=Tag, FEM=Modell mit festen Effekten, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, RDV=Remdesivir, RR=Relatives Risiko, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Abbildung 31: Meta-Analyse für schwere UE aus RCT; RDV-10d vs. zVT (OR, FEM, Safety-Population)

d=Tag, FEM=Modell mit festen Effekten, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RDV=Remdesivir, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Meta-Analyse für schwere UE zeigt – bei nicht bedeutsamer Heterogenität (p=0,8596) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,62 [0,32; 1,18]; p=0,1440).

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Abbildung 32: Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT; RDV-10d vs. zVT (RR, FEM, Safety-Population)

d=Tag, FEM=Modell mit festen Effekten, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, RDV=Remdesivir, RR=Relatives Risiko, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Abbildung 33: Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT; RDV-10d vs. zVT (OR, FEM, Safety-Population)

d=Tag, FEM=Modell mit festen Effekten, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RDV=Remdesivir, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigt – bei bedeutsamer statistischer Heterogenität (p=0,0142) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,72 [0,48; 1,06]; p=0,0988).

Ergänzend: Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Abbildung 34: Meta-Analyse für Gesamtrate UE aus RCT; RDV-10d vs. zVT (RR, FEM, Safety-Population)

d=Tag, FEM=Modell mit festen Effekten, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, RDV=Remdesivir, RR=Relatives Risiko, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Abbildung 35: Meta-Analyse für Gesamtrate UE aus RCT; RDV-10d vs. zVT (OR, FEM, Safety-Population)

d=Tag, FEM=Modell mit festen Effekten, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RDV=Remdesivir, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Meta-Analyse für Gesamtrate UE zeigt – bei nicht bedeutsamer Heterogenität (p=0,1039) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,96 [0,86; 1,08]; p=0,5050).

Unerwünschte Ereignisse getrennt nach SOC und PT

UE mit dem PT Diarrhoe

Abbildung 36: Meta-Analyse für UE mit dem PT Diarrhoe aus RCT; RDV-10d vs. zVT (RR, FEM, Safety-Population)

d=Tag, FEM=Modell mit festen Effekten, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, RDV=Remdesivir, RR=Relatives Risiko, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Abbildung 37: Meta-Analyse für UE mit dem PT Diarrhoe aus RCT; RDV-10d vs. zVT (OR, FEM, Safety-Population)

d=Tag, FEM=Modell mit festen Effekten, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RDV=Remdesivir, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Meta-Analyse für UE mit dem PT Diarrhoe zeigt – bei nicht bedeutsamer Heterogenität (p=0,3958) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,79 [0,23; 2,75]; p=0,7160).

UE mit dem PT Anämie

Abbildung 38: Meta-Analyse für UE mit dem PT Anämie aus RCT; RDV-10d vs. zVT (RR, FEM, Safety-Population)

d=Tag, FEM=Modell mit festen Effekten, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, RDV=Remdesivir, RR=Relatives Risiko, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Abbildung 39: Meta-Analyse für UE mit dem PT Anämie aus RCT; RDV-10d vs. zVT (OR, FEM, Safety-Population)

d=Tag, FEM=Modell mit festen Effekten, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RDV=Remdesivir, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Meta-Analyse für UE mit dem PT Anämie zeigt – bei nicht bedeutsamer Heterogenität (p=0,6074) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,66 [0,40; 1,11]; p=0,1162).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der im Dossier präsentierten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist ausführlich in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt.

Da die UE zudem anhand vorab definierter und standardisierter Kriterien und unabhängig vom Studienort erfasst werden, ist von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse dieses Endpunkts auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3. [23]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

[16] unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Die Subgruppenanalysen werden gemäß der in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

Den Modulvorlagen entsprechend werden Subgruppenanalysen nur dann dargestellt und als relevant erachtet, wenn mindestens zehn Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen und bei binären Endpunkten zudem in einer Subgruppe mindestens zehn Ereignisse beobachtet wurden. Für UE nach SOC und PT werden Subgruppenanalysen durchgeführt, sofern für die jeweilige SOC bzw. den jeweiligen PT auf Basis der Gesamtpopulation ein statistisch signifikantes Ergebnis vorliegt.

Zunächst werden die p-Werte aller durchgeführten Interaktionstests zu dem Vergleich von RDV mit der zVT tabellarisch dargestellt. Daran anschließend werden die Subgruppenanalysen, deren Interaktionstests statistisch signifikant (p-Wert <0,05) sind, zusammenfassend beschrieben und die Ergebnisse detailliert tabellarisch dargestellt. Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p-Wert ≥0,05) werden ergänzend in Anhang 4-H berichtet; diese Analysen haben keine Auswirkung auf das Gesamtfazit.

In Tabelle 4-40 sind sowohl die in der Studie GS5774-A für Subgruppenanalysen präspezifizierten Subgruppenkategorisierungen also auch weitere für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogene Subgruppenaufteilungen aufgeführt.

Für die Studie ACTT-1 sind für einzelne Endpunkte Ergebnisse zu Subgruppen in den Studienunterlagen verfügbar; die Subgruppenkategorisierungen sind in Tabelle 4-41 aufgeführt.

Den verfügbaren Publikationen zu den Studien CAP-2 und SOLIDARITY sind keine Ergebnisse zu Subgruppen zu entnehmen.

Sofern möglich und sinnvoll, werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Studien GS5774-A und ACTT-1 in einer Meta-Analyse zusammengefasst.

Tabelle 4-40: Präspezifizierte und weitere für die Nutzenbewertung herangezogene Subgruppenvariablen in der Studie GS5774-A

Subgruppenvariable	**Präspezifizierung gemäß SAP**	**Für die Nutzenbewertung herangezogene Kategorisierung**
Präspezifizierte Subgruppenvariablen		
Alter	<65 Jahre ≥65 Jahre	<65 Jahre ≥65 Jahre
Geschlecht	männlich weiblich	männlich weiblich
Sauerstoffbedarf/Beatmungsstatus zu Baseline[a]	kein Sauerstoffbedarf Low-Flow Sauerstofftherapie nicht-invasive Beatmung oder High-Flow Sauerstofftherapie invasive mechanische Beatmung oder ECMO	Low-Flow Sauerstofftherapie nicht-invasive Beatmung oder High-Flow Sauerstofftherapie
Abstammung	asiatisch schwarz kaukasisch andere	-
Weitere Subgruppenvariablen		
Region	-	Europa ex-Europa
Anzahl an Hochrisiko-Komorbiditäten zu Baseline[b]	-	0 1 ≥2
Symptomdauer vor Behandlungsbeginn	-	<7 Tage ≥7 Tage

a: Der Sauerstoffbedarf/Beatmungsstatus zu Baseline wurde entsprechend des klinischen Status anhand der 7-Punkte-Ordinalskala kategorisiert.
b: Die Auswahl der Hochrisiko-Komorbiditäten erfolgte post hoc auf Basis der Einschätzung und Angaben des RKI und umfasst Ereignisse aus den SOC Kardiale Erkrankungen, Vaskuläre Erkrankungen, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Leber- und Gallenerkrankungen, Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), Ereignisse mit PT, welche “diabetes mellitus” enthalten und Adipositas, definiert als BMI ≥30 kg/m².

BMI=Body Mass Index, ECMO=Extrakorporale Membranoxygenierung, PT=Preferred Term, RKI=Robert Koch-Institut, SAP=Statistischer Analyseplan, SOC=System Organ Class

Tabelle 4-41: Präspezifizierte und weitere für die Nutzenbewertung herangezogene Subgruppenvariablen in der Studie ACTT-1

Subgruppenvariable	**Präspezifizierung gemäß SAP**	**Für die Nutzenbewertung herangezogene Kategorisierung**
Präspezifizierte Subgruppenvariablen		
Alter	<40 Jahre 40-64 Jahre ≥65 Jahre	-
Geschlecht	männlich weiblich	-
Abstammung	asiatisch schwarz kaukasisch andere	-
Region	USA ex-USA und Nordamerika Asien Europa	-
Symptomdauer vor Studieneinschluss	≤ erstes Quartil > erstes - ≤ zweites Quartil > zweites - ≤ drittes Quartil ≥ viertes Quartil und ≤10 Tage >10 Tage bzw. ≤ Median > Median	-
Komorbiditäten zu Baseline[a]	0 ≥1 und 0 1 ≥2 und adipös nicht adipös	-

Subgruppenvariable	Präspezifizierung gemäß SAP	Für die Nutzenbewertung herangezogene Kategorisierung
Krankheitsschwere	mild/moderat gemäß Randomisierung schwer gemäß Randomisierung und tatsächlich mild/moderat tatsächlich schwer	-
Sauerstoffbedarf/Beatmungsstatus zu Baseline[b]	kein Sauerstoffbedarf Low-Flow Sauerstofftherapie nicht-invasive Beatmung oder High-Flow Sauerstofftherapie invasive mechanische Beatmung oder ECMO	Low-Flow Sauerstofftherapie nicht-invasive Beatmung oder High-Flow Sauerstofftherapie
a: Folgende Komorbiditäten wurden berücksichtigt: Hypertension, Koronare Herzerkrankungen, Typ 1 Diabetes mellitus, Typ 2 Diabetes mellitus, Adipositas, Asthma, bösartige Neubildungen, chronische Atemwegserkrankung, kongestive Herzinsuffizienz, Lebererkrankung, Notwendigkeit einer Sauerstofftherapie b: Der Sauerstoffbedarf/Beatmungsstatus zu Baseline wurde entsprechend des klinischen Status anhand der 8-Punkte-Ordinalskala kategorisiert. ECMO=Extrakorporale Membranoxygenierung, SAP=Statistischer Analyseplan, SOC=System Organ Class, USA=Vereinigte Staaten von Amerika		

Im Folgenden wird die Wahl der in der vorliegenden Indikation relevanten subgruppenbildenden Variablen, respektive die Relevanz der Cut-Offs begründet, sofern diese nicht natürlich vorgegeben sind:

Alter: Für die Subgruppenanalysen nach Alter wird die in der Studie GS5774-A präspezifizierte Einteilung in </≥65 Jahre übernommen.

Abstammung, Länder/Region: Für die Subgruppenanalysen nach Ländern wird von der in der Studie GS5774-A präspezifizierten Gruppierung (USA vs. Italien vs. ex-Italien) abgewichen. Aufgrund der höheren Relevanz für den deutschen Versorgungskontext wird eine Kategorisierung in die Regionen Europa vs. ex-Europa herangezogen. Durch diese Subgruppenbetrachtung wird die Variable Abstammung als abgedeckt angesehen und daher auf Subgruppenanalysen getrennt nach Abstammung verzichtet.

Sauerstoffbedarf/Beatmungsstatus: Der Beatmungsstatus wurde als Subgruppenvariable in der Studie GS5774-A präspezifiziert und entsprechend zur Untersuchung der Krankheitsschwere übernommen. Gemäß Zulassung werden Patienten ohne Sauerstoffbehandlung hier nicht berücksichtigt. Während das Mortalitätsrisiko aller COVID-19-Patienten aktuell (Stand: 23. März 2021) bei 2,8% (Verstorbene: 74.964, bestätigte Fälle gesamt: 2.674.710) liegt [15], ist die Sterblichkeitsrate bei mechanisch beatmeten Patienten in einer deutschen Studie mit 53% noch einmal deutlich erhöht [4, 16] und insbesondere eine invasive Beatmung kann mit Komplikationen und Nebenwirkungen einhergehen [17, 18]. Daher stellt der Beatmungsstatus eine relevante Subgruppenvariable zur Untersuchung der Krankheitsschwere dar.

Hochrisiko-Komorbiditäten: Bestimmte Komorbiditäten (z. B. Adipositas, kardiale Erkrankungen, Stoffwechselerkrankungen, Lungenerkrankungen) wurden als Risikofaktoren für einen schweren Verlauf der Erkrankung identifiziert [4]. Da ein schwerer Verlauf häufig mit der Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung einher geht, die mit einem erhöhten Risiko für schwere Folgeschäden und/oder dem Tod assoziiert ist, wurde die Anzahl an Hochrisiko-Komorbiditäten zu Baseline als relevant für den weiteren Verlauf der Erkrankung eingeschätzt.

Symptomdauer vor Behandlungsbeginn: In der frühen Phase der Erkrankung neben der supportiven Behandlung mit ausreichender Oxygenierung vor allem die Reduktion der Viruslast im Vordergrund, wohingegen in der hyperinflammatorischen Phase, in der die entzündungsbedingte Symptomatik dominiert, eher die Immunmodulation im Fokus der Therapie steht. Entsprechend sollte der Einsatz von direkt antiviral wirksamen Medikamenten hauptsächlich in der Frühphase der Infektion und bei relevanten klinischen Symptomen oder klinischen Zeichen einer Verschlechterung (und somit relevantem Risiko für den Übergang in weitere Erkrankungsphasen) erfolgen. Sobald hyperinflammatorische Prozesse in Gang gesetzt wurden, werden diese allein durch die Reduktion der Viruslast und Elimination des Virus nicht mehr relevant beeinflusst, so dass in dieser Phase Therapieansätze im Vordergrund stehen, die auf die Verhinderung von immunologischen Komplikationen oder auf eine Immunmodulation abzielen [9]. Eine Therapie mit RDV sollte bei Patienten mit einer COVID-19-Pneumonie und Sauerstoffpflichtigkeit somit möglichst frühzeitig begonnen werden. Der Ständige Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger am RKI empfiehlt einen Therapiebeginn möglichst innerhalb der ersten sieben Tage nach Symptombeginn [8]. Vor diesem Hintergrund wird der Zeitpunkt des Therapiebeginns in Relation zur vorherigen Symptomdauer als relevant für den weiteren Verlauf der Erkrankung eingeschätzt.

Subgruppenanalysen werden für alle in Tabelle 4-42 aufgeführten Endpunkte durchgeführt; dies ausschließlich für die als relevant erachteten Subgruppenkategorisierungen. In der Folge werden Subgruppenanalysen getrennt nach den zuvor beschriebenen relevanten Subgruppenvariablen für die Studie GS5774-A dargestellt. Aus der Studie ACTT-1 liegen zudem Subgruppenergebnisse für die subgruppenbildende Variable Sauerstoffbedarf/ Beatmungsstatus zu Baseline für die Endpunkte Mortalität, klinischer Status und UE vor. Diese werden ebenfalls herangezogen und gegebenenfalls eine Meta-Analyse der beiden Studien für den Vergleich RDV-10d vs. zVT durchgeführt.

Tabelle 4-42: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Anzahl an Hochrisiko-Komorbiditäten zu Baseline**	**Sauerstoffbedarf/ Beatmungsstatus zu Baseline**	**Symptomdauer vor Behandlungsbeginn**
Mortalität	○	○	○	○	○[a]	○
Klinischer Status[b]	●	●	○	○	●[c]	○
UE[d]	●	●	○	○	○[e]	○

●: A priori geplante Subgruppenanalyse, ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse

a: Für den Vergleich RDV-10d vs. zVT wird eine Meta-Analyse der Studien GS5774-A und ACTT-1 für die Operationalisierung Anteil verstorbener Patienten dargestellt.
b: Es werden die Operationalisierungen Anteil genesener Patienten (Tag 14 bzw. 15 und Tag 28) und Anteil Patienten mit Verbesserung des klinischen Status (Tag 14 bzw. 15 und Tag 28) betrachtet.
c: Für den Vergleich RDV-10d vs. zVT wird eine Meta-Analyse der Studien GS5774-A und ACTT-1 für die Operationalisierungen Anteil genesener Patienten (Tag 14 bzw. 15 und Tag 28) und Anteil Patienten mit Verbesserung des klinischen Status (Tag 14 bzw. 15) dargestellt.
d: Es werden die Unterendpunkte SUE, schwere UE, Therapieabbrüche aufgrund von UE sowie UE getrennt nach SOC und PT, bei denen auf Basis der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vorliegt, betrachtet.
e: Für den Vergleich RDV-10d vs. zVT wird eine Meta-Analyse der Studien GS5774-A und ACTT-1 für die Unterendpunkte SUE und Therapieabbrüche aufgrund von UE dargestellt. Für UE mit dem PT Respiratorische Insuffizienz, für die auf Basis der Zulassungspopulation der Studie ACTT-1 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen RDV-10d und zVT besteht, wird der Interaktionstest dementsprechend auf Basis der Ergebnisse der Studie ACTT-1 durchgeführt.

D=Tag, PT=Preferred Term, RDV=Remdesivir, SOC=System Organ Class, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE=Unerwünschtes Ereignis, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-43 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante (p < 0,05) Interaktionsterme.

4.3.1.3.2.1 Übersicht der durchgeführten Interaktionstests – RCT

Tabelle 4-43: Ergebnis des Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen je Endpunkt

Endpunkt Operationalisierung/ Unterendpunkt	**p-Wert des Interaktionstests[a]**											
	RDV-5d vs. zVT						**RDV-10d vs. zVT**					
	Alter	**Geschlecht**	**Region**	**Anzahl an Hochrisiko-Komorbiditäten zu Baseline**	**Sauerstoffbedarf/ Beatmungsstatus zu Baseline**	**Symptomdauer vor Behandlungsbeginn**	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Anzahl an Hochrisiko-Komorbiditäten zu Baseline**	**Sauerstoffbedarf/ Beatmungsstatus zu Baseline**	**Symptomdauer vor Behandlungsbeginn**
Mortalität												
Anteil verstorbener Patienten	ND[b]	ND[b]	ND[b]	ND[b]	ND[b]	ND[b]	ND[b]	ND[b]	ND[b]	ND[b]	**0,0104**[c]	ND[b]
Klinischer Status												
Anteil genesener Patienten (Tag 14 bzw. 15)	0,3911	0,3575	0,1672	0,2209	ND[b]	0,4157	0,1571	0,1010	0,5003	0,4455	0,9762[c]	0,1563
Anteil genesener Patienten (Tag 28)	0,2559	0,6926	0,3389	0,0376	ND[b]	0,1885	0,0549	0,3476	0,3476	1,0000	0,0959[c]	0,1592
Anteil Patienten mit Verbesserung (Tag 14 bzw. 15)	0,3911	0,3575	0,1672	0,2209	ND[b]	0,4157	0,1571	0,1010	0,5003	0,4455	0,3657[c]	0,1563
Anteil Patienten mit Verbesserung (Tag 28)	0,2559	0,6926	0,3389	0,0376	ND[b]	0,1885	0,0549	0,3476	0,3476	1,0000	ND[b]	0,1592

Endpunkt Operationalisierung/ Unterendpunkt	**p-Wert des Interaktionstests[a]**											
	RDV-5d vs. zVT						**RDV-10d vs. zVT**					
	Alter	**Geschlecht**	**Region**	**Anzahl an Hochrisiko-Komorbiditäten zu Baseline**	**Sauerstoffbedarf/ Beatmungsstatus zu Baseline**	**Symptomdauer vor Behandlungsbeginn**	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Anzahl an Hochrisiko-Komorbiditäten zu Baseline**	**Sauerstoffbedarf/ Beatmungsstatus zu Baseline**	**Symptomdauer vor Behandlungsbeginn**
Unerwünschte Ereignisse												
SUE	ND[b]	ND[b]	ND[b]	ND[b]	ND[b]	ND[b]	ND[b]	ND[b]	ND[b]	ND[b]	0,5141[c]	ND[b]
Schwere UE	ND[b]	ND[b]	ND[b]	ND[b]	ND[b]	ND[b]	ND[b]	ND[b]	ND[b]	ND[b]	ND[a]	ND[b]
Therapieabbrüche aufgrund von UE	ND[b]	ND[b]	ND[b]	ND[b]	ND[b]	ND[b]	ND[b]	ND[b]	ND[b]	ND[b]	0,2588[c]	ND[b]
UE mit dem PT Respiratorische Insuffizienz	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,8905[d]	-

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

Fett gedruckte p-Werte zeigen eine statistisch signifikante Interaktion zum Niveau α=0,05 an.

a: Sofern nicht anders angegeben, wird der p-Wert des Interaktionstests auf Basis der Ergebnisse der Studie GS5774-A dargestellt.
b: Da weniger als zehn Patienten in den einzelnen Subgruppen sind bzw. weniger als zehn Ereignisse in den Subgruppen aufgetreten sind, wird kein p-Wert dargestellt.
c: p-Wert des Interaktionstests auf Basis der Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien GS5774-A und ACTT-1.
d: p-Wert des Interaktionstests auf Basis der Ergebnisse der Studie ACTT-1.

ND=Nicht dargestellt, PT=Preferred Term, RDV=Remdesivir, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE=Unerwünschtes Ereignis, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

4.3.1.3.2.2 Zusammenfassung der Subgruppenanalysen – RCT

Es zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation für den Vergleich von RDV-10d und SoC für den Endpunkt Mortalität durch Sauerstoffbedarf/Beatmungsstatus zu Baseline (p=0,0104). In der Subgruppe der Patienten mit Low-Flow Sauerstofftherapie zu Baseline zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von RDV (RR [95%-KI]: 0,30 [0,15; 0,61]; p=0,0009), während sich in der Gruppe der Patienten mit nicht-invasiver Beatmung oder High-Flow Sauerstofftherapie zu Baseline kein Behandlungsunterschied zeigt (RR [95%-KI]: 0,98 [0,56; 1,72]; p=0,9437).

Weitere statistisch signifikante Effektmodifikationen liegen nicht vor.

Subgruppenanalysen mit nicht-signifikantem Interaktionstest sind nicht fazitrelevant und werden demnach nicht weiter beschrieben. Eine tabellarische Darstellung aller Subgruppenanalysen kann Anhang 4-H entnommen werden.

4.3.1.3.2.3 Detaillierte tabellarische Darstellung der Subgruppenanalysen – RCT

4.3.1.3.2.3.1 Mortalität – RCT

Ergebnisse zu dem Vergleich von RDV-10d vs. SoC

Tabelle 4-44: Subgruppenanalyse für Mortalität (Anteil verstorbener Patienten) aus RCT mit dem zbAM (Studien GS5774-A und ACTT-1, ITT-Population)

Studie	RDV-10d		zVT		Behandlungsunterschied RDV-10d vs. zVT
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert
Sauerstoffbedarf/Beatmungsstatus zu Baseline					
Low-Flow Sauerstofftherapie					
GS5774-A	23	0	36	4 (11,1)	0,17 [0,01; 3,04]; 0,2292 0,15 [0,01; 2,99]; 0,2164
ACTT-1	232	9 (3,9)	203	25 (12,3)	0,32 [0,15; 0,66]; 0,0022 0,29 [0,13; 0,63]; 0,0019
Nicht-invasive Beatmung oder High-Flow Sauerstofftherapie					
GS5774-A	1	0	2	0	NA
ACTT-1	95	19 (20,0)	98	20 (20,4)	0,98 [0,56; 1,72]; 0,9437 0,98 [0,48; 1,97]; 0,9437
p-Wert des Interaktionstest (gepoolt)					0,0104

Die Analyse wurde mit der in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.
d=Tag, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA=Nicht berechenbar, OR=Odds Ratio, RDV=Remdesivir, RR=Relatives Risiko, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Abbildung 40: Meta-Analyse für Mortalität (Anteil verstorbener Patienten), stratifiziert nach Sauerstoffbedarf/Beatmungsstatus zu Baseline aus RCT; RDV-10d vs. zVT (RR, FEM, ITT-Population)

d=Tag, FEM=Modell mit festen Effekten, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, RDV=Remdesivir, RR=Relatives Risiko, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Abbildung 41: Meta-Analyse für Mortalität (Anteil verstorbener Patienten), stratifiziert nach Sauerstoffbedarf/Beatmungsstatus zu Baseline aus RCT; RDV-10d vs. zVT (OR, FEM, ITT-Population)

d=Tag, FEM=Modell mit festen Effekten, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RDV=Remdesivir, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

GS5774

A Phase 3 Randomized Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants with Moderate COVID-19 Compared to Standard of Care Treatment

Quellen:

- Studienbericht [42]
- Registereinträge [30-32]
- Publikation [23]
- Zusatzdokumente [45]

ACTT-1

A Multicenter, Adaptive, Randomized Blinded Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Investigational Therapeutics for the Treatment of COVID-19 in Hospitalized Adults

Quellen:

- Studienbericht [43]
- Registereinträge [33, 34]
- Publikationen [24, 46]

- Zusatzdokumente [47]

CAP-2

A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Remdesivir in Hospitalized Adult Patients With Severe COVID-19

Quellen:

- Registereinträge [35, 36]
- Publikationen [26-28, 48]

SOLIDARITY

Multi-centre, Adaptive, Randomized Trial of the Safety and Efficacy of Treatments of COVID-19 in Hospitalized Adults

Quellen:

- Registereinträge [37-41]
- Publikationen [29, 49]

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-45: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-46: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichs-therapie 1>**	**<Vergleichs-therapie 2>**	**<Vergleichs-therapie 3>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-47: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-E.

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3)**
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-E.

Tabelle 4-50: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	**Zeitliche Parallelität der Gruppen**	**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**	**Verblindung**		**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**
			Patient	**Behandelnde Personen**		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-51: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-52: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-E.

Tabelle 4-53: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und

durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-54: Liste der Studien des pU – weitere Untersuchungen mit dem zbAM

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
GS5773	nein	ja	abgeschlossen	Studiendauer: 28 Tage Datenschnitte: 23. April 2020 (Interimanalyse Part A) 19. Mai 2020 (Finale Analyse Part A) 9. September 2020 (Finale Analyse Part B)[a]	Part A: 5 Tage RDV 10 Tage RDV Part B: 10 Tage RDV bei Patienten unter mechanischer Beatmung 5 oder 10 Tage RDV
a: Im Weiteren wird der aus Part A vorliegende randomisierte Vergleich der 5- und 10-tägigen Behandlung mit RDV ergänzend dargestellt. Auf eine Darstellung von Part B wird verzichtet, da diese Daten keinen Vergleich der Behandlungsdauern erlauben. RDV=Remdesivir					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-54 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in der Tabelle 4-54 haben den Stand vom 4. Februar 2021.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-54 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-55: Studien des pU, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zbAM

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
GS5773	Die Studie enthält keinen Vergleichsarm mit der zVT.
zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie	

Da die Studie GS5773 nicht zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens herangezogen wird, wird sie hier formal ausgeschlossen. Die Ergebnisse des Part A der Studie (GS5773-A) werden jedoch im Folgenden aus Gründen der Vollständigkeit, Transparenz und vor allem auch ihrer klinischen Relevanz im vorliegenden Anwendungsgebiet dargestellt. Unabhängig von ihrer rein methodisch fehlenden Nutzenbewertungsrelevanz zeigt die Studie GS5773-A die Vergleichbarkeit der Therapie mit RDV über fünf Tage und über zehn Tage bei Patienten mit

einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr in Form einer Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder einer anderen nicht-invasiven Beatmung erfordert. Die Ergebnisse der Studie GS5773-A werden daher im Hinblick auf die Einordnung des Einflusses der Behandlungsdauer betrachtet.

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Abbildung 42: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zbAM

Es wurden keine Literatur- und Registersuchen auf Basis weiterer Untersuchungen durchgeführt, da diese nicht zur Beantwortung der Fragestellung geeignet sind.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-54) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-56: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zbAM

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studien-registers/der Studien-ergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pU enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
Nicht zutreffend.				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. pU=Pharmazeutischer Unternehmer				

Es wurden keine Literatur- und Registersuchen auf Basis weiterer Untersuchungen durchgeführt, da diese nicht zur Beantwortung der Fragestellung geeignet sind.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-56 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-54) und ob die Studie auch

durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-57: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zbAM

Studie	**Relevante Quellen[a]**	**Studie in Liste der Studien des pU enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Studie durch Suche in Studienregistern/ Studienergebnis-datenbanken identifiziert (ja/nein)**
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA=Gemeinsamer Bundesausschuss, pU=Pharmazeutischer Unternehmer				

Da die Studie GS5773-A nicht zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens herangezogen wird und die Ergebnisse nur aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz dargestellt werden, wurde keine Suche auf der Internetseite des G-BA durchgeführt.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: weiter Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2, 4.3.2.3.1.3 und 4.3.2.3.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.2.3.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll

angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-58: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zbAM

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zbAM (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studien-berichte (ja/nein [Zitat])**	**Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])**
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend.						

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.3.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.
G-BA=Gemeinsamer Bundesausschuss, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel

Es wurden keine Literatur- und Registersuchen auf Basis weiterer Untersuchungen durchgeführt, da diese Studien nicht zur Beantwortung der Fragestellung geeignet sind. Ebenso wurde keine Suche auf der Internetseite des G-BA durchgeführt. Die Studie GS5773-A wird in den folgenden Abschnitten aus Gründen der Vollständigkeit, Transparenz und vor allem auch ihrer klinischen Relevanz im vorliegenden Anwendungsgebiet dargestellt. Zudem liefert die Studie GS5773-A relevante Erkenntnisse zur Vergleichbarkeit der 5-tägigen und der 10-tägigen Behandlung mit RDV auf Basis einer ausreichend großen Fallzahl, die in der zulassungskonformen Teilpopulation der Studie GS5774-A für einen aussagekräftigen Vergleich der Behandlungsdauern nicht gegeben ist. Die Ergebnisse der Studie GS5773-A werden daher im Hinblick auf die Einordnung des Einflusses der Behandlungsdauer betrachtet.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-59: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zbAM

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
GS5773-A[a]	Phase III, nicht-kontrolliert, zweiteilig, randomisiert, offen, parallel, multizentrisch	Jugendliche und Erwachsene mit schwerer COVID-19	Part A: 5 Tage RDV (RDV-5d): n=201 10 Tage RDV (RDV-10d): n=200 Zulassungspopulation[b]: 5 Tage RDV (RDV-5d): n=162 10 Tage RDV (RDV-10d): n=167	Studiendauer: Screening: 2 Tage Behandlung: 5 oder 10 Tage Follow-up: 28 Tage (±5 Tage)[c] Datenschnitte: Siehe Tabelle 4-54	Ort: 55 Zentren weltweit (Deutschland, Hongkong, Italien, Korea, Singapur, Spanien, Taiwan, USA) Zeitraum: 03/2020 – 05/2020	Primärer Endpunkt: Klinischer Status an Tag 14 basierend auf einer 7-Punkte-Ordinalskala Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: • Mortalität • Genesung • UE

a: Die Studie GS5773 ist eine zweiteilige Studie. In Part A der Studie wurden Patienten mit schwerer COVID-19 auf eine RDV-Behandlung über fünf Tage (RDV-5d) oder über zehn Tage (RDV-10d) randomisiert. In Part B der Studie wurden Patienten mit schwerer COVID-19 eingeschlossen, die zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns mechanisch beatmet werden, untersucht und in einem weiteren Arm wurden Patienten in einer Erweiterungsphase weiterbehandelt.
b: Dem hier relevanten Anwendungsgebiet entsprechend werden für die Nutzenbewertung Patienten betrachtet, die zu Baseline Bedarf an zusätzlichem Sauerstoff (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung) aufwiesen.
c: Gemäß Studienprotokoll waren bis Tag 14 tägliche Untersuchungen und zu Tag 28 (±5 Tage) eine letzte Follow-up-Untersuchung geplant.

COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, d=Tag, n=Anzahl der randomisierten Patienten, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, RDV=Remdesivir, SARS=Severe Acute Respiratory Syndrome, UE=Unerwünschtes Ereignis, USA=Vereinigte Staaten von Amerika

Tabelle 4-60: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zbAM

Studie	**RDV-5d**	**RDV-10d**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
GS5773-A	200 mg RDV i.v. an Tag 1 gefolgt von 100 mg RDV i.v. einmal täglich an den Tagen 2-5 + SoC	200 mg RDV i.v. an Tag 1 gefolgt von 100 mg RDV i.v. einmal täglich an den Tagen 2-10 + SoC	Die Patienten wurden vor Studieneinschluss mit SoC behandelt und führten diese Behandlung fort.
d=Tag, i.v.=Intravenös, RDV=Remdesivir, SoC=Standard of Care			

Tabelle 4-61: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zbAM (Studie GS5773-A, ITT-Population)

Studie GS5773-A	**RDV-5d N=162**	**RDV-10d N=167**
Alter (Jahre)		
MW (SD)	59,9 (14,60)	60,6 (14,07)
Median (min; max)	62,0 (20; 88)	62,0 (21; 93)
Alter, n (%)		
<65 Jahre	93 (57,4)	93 (55,7)
≥65 Jahre	69 (42,6)	74 (44,3)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	105 (64,8)	113 (67,7)
Weiblich	57 (35,2)	54 (32,2)
BMI (kg/m^2)		
N	160	163
MW (SD)	30,2 (6,74)	29,7 (6,19)
Median (min; max)	29,0 (19; 60)	28,3 (17; 50)
Region, n (%)		
Europa	64 (39,5)	63 (37,7)
Rest der Welt	98 (60,5)	104 (64,7)
Klinischer Status/Beatmungsstatus anhand der 7-Punkte-Ordinalskala[a], n (%)		
Kategorie 3	49 (30,2)	59 (35,5)
Kategorie 4	113 (69,8)	108 (61,4)
Dauer der Hospitalisierung vor Behandlungsbeginn (Tage)		
MW (SD)	2,6 (2,21)	2,7 (3,39)
Median (min; max)	2,0 (0; 11)	2,0 (0; 35)

Studie GS5773-A	**RDV-5d N=162**	**RDV-10d N=167**
Symptomdauer vor Behandlungsbeginn (Tage)		
N	160	164
MW (SD)	9,7 (4,28)	9,5 (4,74)
Median (min; max)	9,0 (2; 32)	9,0 (2; 43)
Hochrisiko-Komorbiditäten[b], n (%)		
SOC Kardiale Erkrankungen	43 (26,5)	34 (20,4)
SOC Vaskuläre Erkrankungen	83 (51,2)	89 (53,3)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	64 (39,5)	75 (44,9)
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	19 (11,7)	22 (13,2)
SOC Leber- und Gallenerkrankungen	7 (4,3)	6 (3,6)
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	23 (14,2)	19 (11,4)
PT, welche “Diabetes mellitus” enthalten	36 (22,2)	37 (22,2)
Adipositas, definiert als BMI ≥30kg/m²	68 (42,5)	66 (40,5)
Anzahl an Hochrisiko-Komorbiditäten[b], n (%)		
0	29 (17,9)	26 (15,6)
1	35 (21,6)	43 (25,7)
≥2	98 (60,5)	98 (58,7)

a: Zur Bewertung des klinischen Status wurde eine 7-Punkte-Ordinalskala herangezogen; die Zusammensetzung der Ordinalskala ist Tabelle 4-15 zu entnehmen.
b: Die Auswahl der Hochrisiko-Komorbiditäten erfolgte post hoc auf Basis der Einschätzung und Angaben des RKI [4]

BMI=Body Mass Index, d=Tag, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten in der Kategorie, PT=Preferred Term, RDV=Remdesivir, RKI=Robert Koch-Institut, SD=Standardabweichung

Tabelle 4-62: Patientendisposition – weitere Untersuchungen mit dem zbAM (Studie GS5773-A, Safety-Population)

Studie GS5773-A	**RDV-5d N=162**	**RDV-10d N=167**
Vorzeitiger Abbruch der Studienbehandlung	20 (12,3)	89 (53,3)
Gründe		
UE	8 (40,0)	19 (21,3)
Tod	0	9 (10,1)
Krankenhausentlassung	9 (45,0)	55 (61,8)
Protokollverletzung	1 (5,0)	1 (1,1)
Patientenentscheidung	2 (10,0)	2 (2,2)
Entscheidung des Prüfarztes	0	3 (3,4)
Behandlung bis Datenschnitt abgeschlossen	142 (87,7)	78 (46,7)
Vorzeitiger Abbruch der Studie	27 (16,7)	25 (15,0)
Gründe		
UE	1 (3,7)	0
Tod	18 (66,7)	21 (84,0)
Lost-to-follow-up	7 (25,9)	4 (16,0)
Einverständnis zurückgezogen	1 (3,7)	0
Studie abgeschlossen	135 (83,3)	142 (85,0)
d=Tag, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, RDV=Remdesivir, UE=Unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 4-63: Behandlungs- und Beobachtungsdauer – weitere Untersuchungen mit dem zbAM (Studie GS5773-A)

Studie GS5773-A	**RDV-5d N=162**	**RDV-10d N=167**
Behandlungsdauer (Tage)		
MW (SD)	4,8 (0,75)	7,8 (2,71)
Median (min-max)	5,0 (1; 6)	9,0 (1; 14)
Beobachtungsdauer (Tage)		
MW (SD)	26,1 (7,31)	26,1 (7,44)
Median (min-max)	28,0 (2; 39)	28,0 (1; 38)
d=Tag, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, RDV=Remdesivir, SD=Standardabweichung		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studiendesign

Studie GS5773-A

Die Studie GS5773-A wurde in einem randomisierten und offenen Parallelgruppendesign durchgeführt. Es wurden erwachsene Patienten[24] mit COVID-19 eingeschlossen und, neben einer fortgeführten Behandlung mit SoC, jeweils einmal täglich entweder mit RDV für fünf Tage (RDV-5d) oder RDV für zehn Tage (RDV-10d) behandelt. RDV wurde in der Studie gemäß aktueller Fachinformation verabreicht: 200 mg i.v. an Tag 1, gefolgt von jeweils 100 mg i.v. einmal täglich für maximal zehn Tage.

Die Patienten wurden durch ein IWRS im Zuteilungsverhältnis 1:1 auf die Behandlungsarme randomisiert. Die Randomisierung erfolgte nicht-stratifiziert.

Nach einer zwei-tägigen Screening-Phase wurden die Patienten fünf bzw. zehn Tage in einem offenen Design behandelt. Dem Studienprotokoll entsprechend fanden bis Tag 14 tägliche Untersuchungen statt. Anschließend wurde zu Tag 28 (±5 Tage) eine letzte Follow-up-Untersuchung durchgeführt.

Die Studie war international und multizentrisch. Die Zentren erstreckten sich auf die folgenden Länder: China, Deutschland, Frankreich, Hongkong, Italien, Japan, Korea, Niederlande, Schweden, Singapur, Spanien, Schweiz, Taiwan, UK und USA.

Studienpopulation

Studie GS5773-A

In die Studie GS5773-A wurden erwachsene Patienten eingeschlossen, die eine durch PCR-Test bestätigte SARS-CoV-2-Infektion aufwiesen, wobei der PCR-Test vor weniger als vier

[24] Laut Einschlusskriterien waren auch Jugendliche im Alter von ≥12 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥40 kg zugelassen. Da jedoch keine jugendlichen Patienten rekrutiert wurden, kann die Teilpopulation der jugendlichen Patienten mit COVID-19 nicht separat betrachtet werden.

Tagen vor Randomisierung durchgeführt worden sein sollte. Die Patienten mussten außerdem hospitalisiert sein und eine gegen COVID-19 gerichtete Behandlung benötigen. Zudem mussten die Patienten eine SpO_2 ≤94% bei Raumluft oder die Notwendigkeit für eine unterstützende Sauerstoffgabe zum Zeitpunkt des Screenings zeigen. Ein radiographischer Nachweis von Lungeninfiltraten musste ebenfalls vorliegen.

Ausschlusskriterien waren unter anderem ein Hinweis auf Multiorganversagen, ALT oder AST >5 x ULN, eGFR nach Cockroft-Gault <50 mL/min, Schwangerschaft oder bekannte Hypersensitivitäten gegenüber der Studienbehandlung, den Metaboliten oder Hilfsstoffen.

Aufgrund der Zulassungsbeschränkung von RDV auf Patienten mit COVID-19 mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr in Form einer Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder einer anderen nicht-invasiven Beatmung erfordert, kann für die vorliegende Nutzenbewertung lediglich die Teilpopulation der Patienten der Studie GS5773-A betrachtet werden, die diesen Kriterien entspricht. Demnach wird die Studienpopulation auf Patienten eingeschränkt, die zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns eine Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie bekamen oder nicht-invasiv beatmet wurden.

Insgesamt wurden 201 Patienten auf eine Behandlung mit RDV-5d und 200 Patienten auf eine Behandlung mit RDV-10d randomisiert. Dem zugelassenen Anwendungsgebiet von RDV entsprechen Patienten, die den Kategorien 3 und 4 der in der Studie eingesetzten 7-Punkte-Ordinalskala (siehe Tabelle 4-15) zugeordnet wurden. Daher umfasst die Zulassungspopulation 329 Patienten (162 RDV-5d-Patienen, 167 RDV-10d-Patienten). Im Weiteren wird ausschließlich auf die zugelassene und damit nutzenbewertungsrelevante Teilpopulation der Studie GS5773-A Bezug genommen.

Die Patienten beider Arme waren im Median 62 Jahre alt. Im RDV-5d-Arm wurden 65% und im RDV-10d-Arm 68% männliche Patienten eingeschlossen. Die Patienten des RDV-5d-Arms wiesen einen medianen BMI von 29 kg/m², die Patienten des RDV-10d-Arms wiesen einen medianen BMI von 28 kg/m² auf. In Europa wurden 64 (40%) RDV-5d-Patienten und 63 (38%) RDV-10d-Patienten eingeschlossen.

In der Studie GS5773-A wurde zur Bewertung des klinischen Status dieselbe 7-Punkte-Ordinalskala wie in der Studie GS5774-A eingesetzt (siehe Tabelle 4-15). Der Kategorie 4 der Ordinalskala wurden 113 (70%) RDV-5d-Patienten und 108 (65%) RDV-10d-Patienten zugeordnet. Zu Baseline in Kategorie 3 der Ordinalskala waren 49 (30%) RDV-5d-Patienten und 59 (36%) RDV-10d-Patienten.

Die Patienten beider Arme wurden im Median zwei Tage vor Behandlungsbeginn hospitalisiert und hatten im Median neun Tage vor Behandlungsbeginn Symptome.

Keine Hochrisiko-Komorbiditäten wiesen 18% der RDV-5d-Patienten und 16% der RDV-10d-Patienten auf; eine Hochrisiko-Komorbidität wiesen 22% der RDV-5d-Patienten und 26% der RDV-10d-Patienten auf. Mindestens zwei Hochrisiko-Komorbiditäten hatten 61% der Patienten im RDV-5-Arm und 59% der Patienten im RDV-10d-Arm.

Die Behandlung vorzeitig beendeten haben 12% der Patienten im RDV-5d-Arm und 53% der Patienten im RDV-10d-Arm. Die Hauptgründe für ein vorzeitiges Behandlungsende waren UE (RDV-5d: 5%, RDV-10d: 11%) oder Entlassung aus dem Krankenhaus (RDV-5d: 6%, RDV-10d: 33%). Die Studie brachen 17% der RDV-5d-Patienten und 15% der RDV-10d-Patienten vorzeitig ab. Die Gründe für einen Studienabbruch waren UE, Tod, Lost-to-follow-up und Einverständnis zurückgezogen.

Insgesamt kann hinsichtlich aller Aspekte von einer guten Balanciertheit zwischen den Behandlungsarmen ausgegangen werden.

Für Wirksamkeitsendpunkte wurde das FAS als primäres Analyse-Set herangezogen, das aus allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben, besteht. Die Patienten wurden in der Analyse jeweils gemäß der in der Randomisierung zugewiesenen Behandlung berücksichtigt. Alle randomisierten Patienten der Zulassungspopulation erhielten eine Behandlung; im Weiteren wird das FAS als ITT-Population bezeichnet. Die Safety-Population ist identisch definiert und entspricht daher dem FAS, respektive der ITT-Population.

Die Daten in der vorliegenden Nutzenbewertung basieren auf der finalen Analyse der Studie GS5773-A; der Datenschnitt wurde am 19. Mai 2020 durchgeführt.

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Studie GS5773-A

Entsprechend der geplanten Behandlungsdauer wurden die Patienten des RDV-5d-Arms im Median fünf Tage behandelt. Die Patienten des RDV-10d-Arms wurden im Median neun Tage behandelt.

Die mediane Beobachtungsdauer der Patienten beider Arme betrug 28 Tage.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie GS5773-A auf den deutschen Versorgungsalltag ist aufgrund der Vergleichbarkeit der Studienpopulation und der SARS-CoV-2-infizierten deutschen Population gegeben.

Das hier relevante Anwendungsgebiet umfasst COVID-19-Patienten mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr in Form einer Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn erfordert. Folglich handelt es sich um Patienten mit einem schweren oder kritischen Verlauf der COVID-19.

Personengruppen mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf im deutschen Versorgungskontext sind laut RKI unter anderem ältere Personen – mit stetig steigendem Risiko für einen schweren Verlauf ab etwa 50-60 Jahren, Patienten mit männlichem Geschlecht sowie Personen mit besonderen Vorerkrankungen beispielsweise des Herzkreislaufsystems, chronischer Lungen- oder Nieren- und Lebererkrankung, Patienten mit Diabetes mellitus oder einer Krebserkrankung sowie Patienten mit einem geschwächten Immunsystem [4].

In der Studie GS5773-A lag das mediane Alter bei 62 Jahren. Zudem war der Großteil der Patienten männlich. Berichtete Hochrisiko-Komorbiditäten umfassten unter anderem kardiale sowie vaskuläre Erkrankungen, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums sowie der Nieren und Harnwege; auch Patienten mit Leber- und Gallenerkrankungen, Diabetes mellitus sowie bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen wurden eingeschlossen.

Zusammenfassend ist daher von einer Übertragbarkeit der Studiendaten der Studie GS5773-A, auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-E.

Tabelle 4-64: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zbAM

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
GS5773-A	ja	ja	nicht zutreffend	nicht zutreffend	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie GS5773-A

Da in der Studie GS5773-A ein IWRS zur Randomisierung verwendet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde und die Gruppenzuteilung verdeckt war. Da es sich um eine nicht-kontrollierte Studie handelt, ist eine Verblindung hier nicht zutreffend. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte konnten nicht identifiziert werden.

Da die Studie GS5773-A eine nicht-kontrollierte Studie ist, wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch eingeschätzt.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-65: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Mortalität	Klinischer Status	UE[a]
GS5773-A	ja	ja	ja
a: Die Unterendpunkte SUE, schwere UE, Therapieabbrüche aufgrund von UE und UE getrennt nach SOC und PT werden im Weiteren in einem gemeinsamen Abschnitt Unerwünschte Ereignisse dargestellt. Das Verzerrungspotenzial wird für diese Endpunkte jeweils gemeinsam bewertet. PT=Preferred Term, SOC=System Organ Class, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE=Unerwünschtes Ereignis			

4.3.2.3.3.1 Endpunkte – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.1.1 Mortalität – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-66: Operationalisierung von Mortalität – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
GS5773-A	Anteil verstorbener Patienten zu Studienende (Tag 28). Ergänzend wird die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod betrachtet. Patienten, die nicht verstorben waren, wurden zum Zeitpunkt ihrer letzten Visite zensiert. Die mediane Zeit bis zum Tod wird ebenfalls ergänzend berichtet.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Studie GS5773-A

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es gibt im vorliegenden Fall auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Punkte. Bei dem Endpunkt Mortalität handelt es sich um einen objektiv messbaren Endpunkt.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Mortalität (Anteil verstorbener Patienten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie GS5773-A, ITT-Population)

Studie GS5773-A	**RDV-5d**		**RDV-10d**		**Behandlungsunterschied RDV-10d vs. RDV-5d**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI]; p-Wert** **OR [95%-KI]; p-Wert** **RD [95%-KI]; p-Wert**
Anteil verstorbener Patienten	162	21 (13,0)	167	21 (12,6)	0,97 [0,55; 1,71]; 0,9160 0,97 [0,51; 1,85]; 0,9160 0,00 [-0,08; 0,07]; 0,9160

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.

d=Tag, ITT=Intention-to-Treat, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RDV=Remdesivir, RR=Relatives Risiko, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Mortalität (ergänzend: Zeit bis zum Tod) aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie GS5773-A, ITT-Population)

Studie GS5773-A	**RDV-5d**		**RDV-10d**		**Behandlungsunterschied RDV-10d vs. RDV-5d**
	n/N (%)	**Median [95%-KI]**[a]	**n/N (%)**	**Median [95%-KI]**[a]	**HR [95%-KI]; p-Wert**[b]
Zeit bis zum Tod	21/162 (13,0)	NE [33,0; NE]	21/167 (12,6)	NE [NE; NE]	0,98 [0,53; 1,79]; 0,9410

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.

a: Kaplan-Meier Schätzer mit 95%-KI nach der Methode von Brookmeyer and Crowley
b: HR aus Cox-Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariate mit 95%-Wald-KI, p-Wert aus Log-Rank-Test

d=Tag, HR=Hazard Ratio, ITT=Intention-to-Treat, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, NE=Nicht erreicht, RDV=Remdesivir, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel

Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Tod (Studie GS5773-A, ITT-Population)

RDV=Remdesivir

Studie GS5773-A

In der Zulassungspopulation der Studie GS5773-A verstarben 21 (13%) RDV-5d-Patienten und 21 (13%) RDV-10d-Patienten. Zwischen den Behandlungen besteht kein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95%-KI]: 0,97 [0,55; 1,71]; p=0,9160). Auch für die Zeit bis zum Tod zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungen (HR [95%-KI]: 0,98 [0,53; 1,79]; p=0,9410).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.1.2 Klinischer Status – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-69: Operationalisierung von klinischer Status – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
GS5773-A	Genesung Anteil genesener Patienten zu Studienende (Tag 28). Genesung ist definiert als Verbesserung auf der 7-Punkte-Ordinalskala[a] von den Kategorien 2-5 bei Baseline zu 6-7 oder von Kategorie 6 bei Baseline zu 7. Fehlende Werte werden mittels LOCF-Imputation ersetzt. Dazu ergänzend wird eine NRI-Auswertung berichtet. Als Sensitivitätsanalyse[b] wird der Anteil genesen aus dem Krankenhaus entlassener Patienten, d. h. Verbesserung zu Kategorie 7, zu Studienende (Tag 28; LOCF-Imputation) ergänzend dargestellt. Ergänzend wird außerdem die Zeit von der Randomisierung bis zur Genesung betrachtet. Patienten ohne Ereignis oder Patienten, die ohne vorheriges Ereignis verstorben sind, wurden zum Zeitpunkt ihrer letzten Visite oder zum Zeitpunkt des Todes zensiert. Die mediane Zeit bis zur Genesung wird ebenfalls ergänzend berichtet. Verbesserung des klinischen Status Anteil Patienten mit einer Verbesserung des klinischen Status zu Studienende (Tag 28). Verbesserung des klinischen Status ist definiert als Verbesserung auf der 7-Punkte-Ordinalskala[a] um ≥2 Kategorien gegenüber Baseline. Fehlende Werte werden mittels LOCF-Imputation ersetzt. Dazu ergänzend wird eine NRI-Auswertung berichtet. Als Sensitivitätsanalyse wird der Anteil Patienten mit mindestens einer Verschlechterung hin zur Notwendigkeit einer invasiven mechanischen Beatmung oder ECMO, d. h Verschlechterung zu Kategorie 2, innerhalb des Beobachtungszeitraums ergänzend dargestellt. Ergänzen wird außerdem die Zeit von der Randomisierung bis zur Verbesserung des klinischen Status um ≥2 Kategorien betrachtet. Patienten ohne Ereignis oder Patienten, die ohne vorheriges Ereignis verstorben sind, wurden zum Zeitpunkt ihrer letzten Visite oder zum Zeitpunkt des Todes zensiert. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wird ebenfalls ergänzend berichtet. Weitere ergänzende Analysen[c]: • Anteil Patienten mit modifizierter Genesung, definiert als Verbesserung auf der 7-Punkte-Ordinalskala von den Kategorien 2-4 bei Baseline zu 5-7 oder von Kategorie 5 bei Baseline zu 6-7 oder von Kategorie 6 bei Baseline zu 7 und Zeit bis zur modifizierten Genesung • Mittlere Dauer der Hospitalisierung bei Patienten, die lebend aus dem Krankenhaus entlassen wurden • Veränderung des klinischen Status gemäß 7-Punkte-Ordinalskala • Mittlere Dauer des Sauerstoffbedarfs bis Tag 14 bei Patienten, die lebend aus dem Krankenhaus entlassen wurden, definiert als Anzahl der Tage, die ein Patient den Kategorien 2-4 der 7-Punkte-Ordinalskala zugeordnet war • Anteil Patienten mit Verbesserung zu Raumluft, definiert als Verbesserung auf der 7-Punkte-Ordinalskala von den Kategorien 2-4 bei Baseline zu 5-7 und Zeit bis zur Verbesserung zu Raumluft

a: Die Zusammensetzung der Ordinalskala ist Tabelle 4-15 zu entnehmen.
b: Die Zielkategorien in der Auswertung des Anteils genesener Patienten umfassen sowohl Patienten, die nicht mehr hospitalisiert und vollständig genesen sind, als auch Patienten, die zwar noch hospitalisiert sind, jedoch keinen Bedarf einer zusätzlichen Sauerstofftherapie und keinen Bedarf einer laufenden medizinischen Versorgung mehr aufweisen. Zur Überprüfung und Bestätigung der Robustheit der maßgeblichen Definition einer Genesung wird als Sensitivitätsanalyse der Anteil genesen aus dem Krankenhaus entlassener Patienten vorgelegt; im Rahmen dieser konservativen Betrachtungsweise werden ausschließlich nicht mehr hospitalisierte und vollständig genesene

Studie	Operationalisierung
Patienten als genesen gewertet. c: Die weiteren Analysen werden ausschließlich ergänzend in Anhang 4-G dargestellt. ECMO=Extrakorporale Membranoxygenierung, LOCF=Last Observation Carried Forward, NRI=Non-Responder-Imputation	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Studie GS5773-A

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es gibt im vorliegenden Fall auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Punkte.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für klinischer Status (Anteil genesener Patienten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie GS5773-A, ITT-Population)

Studie GS5773-A	**RDV-5d**		**RDV-10d**		**Behandlungsunterschied RDV-10d vs. RDV-5d**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI]; p-Wert** **OR [95%-KI]; p-Wert** **RD [95%-KI]; p-Wert**
Anteil genesener Patienten (Tag 28; LOCF-Imputation)	162	125 (77,2)	167	114 (68,3)	0,88 [0,77; 1,01]; 0,0712 0,64 [0,39; 1,04]; 0,0713 -0,09 [-0,18; 0,01]; 0,0685
Anteil genesener Patienten (Tag 28; NRI)	162	122 (75,3)	167	114 (68,3)	0,91 [0,79; 1,04]; 0,1566 0,71 [0,43; 1,14]; 0,1568 -0,07 [-0,17; 0,03]; 0,1542
Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. d=Tag, KI=Konfidenzintervall, LOCF=Last Observation Carried Forward, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, NRI=Non-Responder-Imputation, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RDV=Remdesivir, RR=Relatives Risiko					

Tabelle 4-71: Ergebnisse für klinischer Status (Sensitivitätsanalyse: Anteil genesen aus dem Krankenhaus entlassener Patienten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie GS5773-A, ITT-Population)

Studie GS5773-A	**RDV-5d**		**RDV-10d**		**Behandlungsunterschied RDV-10d vs. RDV-5d**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI]; p-Wert** **OR [95%-KI]; p-Wert** **RD [95%-KI]; p-Wert**
Anteil genesen aus dem Krankenhaus entlassener Patienten (Tag 28; LOCF-Imputation)	162	122 (75,3)	167	114 (68,3)	0,91 [0,79; 1,04]; 0,1566 0,71 [0,43; 1,14]; 0,1568 -0,07 [-0,17; 0,03]; 0,1542

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.

d=Tag, KI=Konfidenzintervall, LOCF=Last Observation Carried Forward, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RDV=Remdesivir, RR=Relatives Risiko

Tabelle 4-72: Ergebnisse für klinischer Status (ergänzend: Zeit bis zur Genesung) aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie GS5773-A, ITT-Population)

Studie GS5773-A	**RDV-5d**		**RDV-10d**		**Behandlungsunterschied RDV-10d vs. RDV-5d**
	n/N (%)	**Median [95%-KI]**[a]	**n/N (%)**	**Median [95%-KI]**[a]	**HR [95%-KI]; p-Wert**[b]
Zeit bis zur Genesung	126/162 (77,8)	10,0 [9,0; 12,0]	115/167 (68,9)	11,0 [10,0; 13,0]	0,78 [0,61; 1,01]; 0,0480

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.

a: Kaplan-Meier Schätzer mit 95%-KI nach der Methode von Brookmeyer and Crowley
b: HR aus Cox-Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariate mit 95%-Wald-KI, p-Wert aus Log-Rank-Test

d=Tag, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, RDV=Remdesivir

Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Genesung (Studie GS5773-A, ITT-Population)

RDV=Remdesivir

Studie GS5773-A

In der Zulassungspopulation der Studie GS5773-A erreichten bei Ersetzung fehlender Werte mittels LOCF-Imputation 125 (77%) RDV-5d-Patienten und 114 (68%) RDV-10d-Patienten bis zum Studienende (Tag 28) eine Genesung. Es zeigt sich hinsichtlich des Anteils genesener Patienten kein Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,88 [0,77; 1,01]; p=0,0712). Analoge Ergebnisse zeigt die NRI-Auswertung zu Tag 28.

Die ergänzend dargestellte Sensitivitätsanalyse zur Genesung bestätigt die Ergebnisse der Auswertung des Anteils genesener Patienten: Bei Ersetzung fehlender Werte mittels LOCF-Imputation konnten 122 (75%) RDV-5d-Patienten und 114 (68%) RDV-10d-Patienten bis zum Studienende (Tag 28) genesen aus dem Krankenhaus entlassen werden. Zwischen den Behandlungen besteht kein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95%-KI]: 0,91 [0,79; 1,04]; p=0,1566).

Die mediane Zeit bis zur Genesung betrug 10,0 Tage für Patienten des RDV-5d-Arms und 11,0 Tage für Patienten des RDV-10d-Arms. Hinsichtlich der Zeit bis zur Genesung besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von RDV-5d (HR [95%-KI]: 0,78 [0,61; 1,01]; p=0,0480).

Tabelle 4-73: Ergebnisse für klinischer Status (Anteil Patienten mit Verbesserung) aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie GS5773-A, ITT-Population)

Studie GS5773-A	**RDV-5d**		**RDV-10d**		**Behandlungsunterschied RDV-10d vs. RDV-5d**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI]; p-Wert** **OR [95%-KI]; p-Wert** **RD [95%-KI]; p-Wert**
Anteil Patienten mit Verbesserung (Tag 28; LOCF-Imputation)	162	126 (77,8)	167	118 (70,7)	0,91 [0,80; 1,03]; 0,1409 0,69 [0,42; 1,13]; 0,1413 -0,07 [-0,17; 0,02]; 0,1384
Anteil Patienten mit Verbesserung (Tag 28; NRI)	162	124 (76,5)	167	117 (70,1)	0,92 [0,80; 1,04]; 0,1846 0,72 [0,44; 1,17]; 0,1850 -0,06 [-0,16; 0,03]; 0,1824

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.

d=Tag, KI=Konfidenzintervall, LOCF=Last Observation Carried Forward, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, NRI=Non-Responder-Imputation, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RDV=Remdesivir, RR=Relatives Risiko

Tabelle 4-74: Ergebnisse für klinischer Status (Sensitivitätsanalyse: Anteil Patienten mit Verschlechterung zu invasiver mechanischer Beatmung oder ECMO) aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie GS5773-A, ITT-Population)

Studie GS5773-A	**RDV-5d**		**RDV-10d**		**Behandlungsunterschied RDV-10d vs. RDV-5d**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI]; p-Wert** **OR [95%-KI]; p-Wert** **RD [95%-KI]; p-Wert**
Anteil Patienten mit Verschlechterung zu invasiver mechanischer Beatmung oder ECMO	162	33 (20,4)	167	47 (28,1)	1,38 [0,94; 2,04]; 0,1035 1,53 [0,92; 2,55]; 0,1015 0,08 [-0,01; 0,17]; 0,0984

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.

d=Tag, ECMO=Extrakorporale Membranoxygenierung, KI=Konfidenzintervall, LOCF=Last Observation Carried Forward, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, NRI=Non-Responder-Imputation, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RDV=Remdesivir, RR=Relatives Risiko

Tabelle 4-75: Ergebnisse für klinischer Status (ergänzend: Zeit bis zur Verbesserung) aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie GS5773-A, ITT-Population)

Studie GS5773-A	**RDV-5d**		**RDV-10d**		**Behandlungsunterschied RDV-10d vs. RDV-5d**
	n/N (%)	**Median [95%-KI][a]**	**n/N (%)**	**Median [95%-KI][a]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[b]**
Zeit bis zur Verbesserung	127/162 (78,4)	10,0 [9,0; 11,0]	118/167 (70,7)	11,0 [10,0; 13,0]	0,79 [0,61; 1,01]; 0,0529

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.

a: Kaplan-Meier Schätzer mit 95%-KI nach der Methode von Brookmeyer and Crowley
b: HR [95%-KI]; p-Wert – HR aus Cox-Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariate mit 95%-Wald-KI, p-Wert aus Log-Rank-Test

d=Tag, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, RDV=Remdesivir

Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verbesserung des klinischen Status (Studie GS5773-A, ITT-Population)

RDV=Remdesivir

Studie GS5773-A

In der Zulassungspopulation der Studie GS5773-A erreichten bei Ersetzung fehlender Werte mittels LOCF-Imputation 126 (78%) RDV-5d-Patienten und 118 (71%) RDV-10d Patienten bis zum Studienende (Tag 28) eine Verbesserung des klinischen Status um ≥2 Kategorien auf der Ordinalskala. Es zeigt sich hinsichtlich des Anteils Patienten mit Verbesserung des

klinischen Status kein Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,91 [0,80; 1,03]; p=0,1409). Analoge Ergebnisse zeigt die NRI-Auswertung zu Tag 28.

Die ergänzend dargestellte Sensitivitätsanalyse zur Verbesserung des klinischen Status bestätigt die Ergebnisse der Auswertung des Anteils Patienten mit Verbesserung des klinischen Status: Innerhalb der Beobachtungszeit zeigte sich bei 33 (20%) RDV-5d-Patienten und 47 (28%) RDV-10d-Patienten eine Verschlechterung hin zur Notwendigkeit einer invasiven mechanischen Beatmung oder ECMO. Zwischen den Behandlungen besteht kein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95%-KI]: 1,38 [0,94; 2,04]; p=0,1035).

Die mediane Zeit bis zur Verbesserung des klinischen Status betrug 10,0 Tage für Patienten des RDV-5d-Arms und 11,0 Tage für Patienten des RDV-10d-Arms. Hinsichtlich der Zeit bis zur Verbesserung des klinischen Status besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (HR [95%-KI]: 0,79 [0,61; 1,01]; p=0,0529).

4.3.2.3.3.1.3 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-76: Operationalisierung von UE – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung

GS5773-A	Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis im Zeitraum zwischen der ersten und letzten Behandlungsdosis + 28 Tage.
	Folgende Ereignisse sind von Interesse:
	• SUE
	• Schwere UE (definiert als UE Grad ≥3)
	• Therapieabbrüche aufgrund von UE
	• UE getrennt nach SOC und PT[a]:
	  ○ Jegliche UE getrennt nach SOC und PT, die bei ≥10 Patienten im Studienarm oder bei ≥10 Patienten im Studienarm aufgetreten sind[b]
	  ○ SUE getrennt nach SOC und PT, die bei ≥5% der Patienten im Studienarm oder bei ≥10 Patienten im Studienarm aufgetreten sind[b]
	  ○ Schwere UE getrennt nach SOC und PT, die bei ≥5% Patienten im Studienarm oder bei ≥10 Patienten im Studienarm aufgetreten sind[b]
	Ergänzend werden außerdem folgende Ereignisse berichtet:
	• Gesamtrate UE
	• Nicht schwere UE (definiert als UE Grad <3)
	• Therapieabbrüche aufgrund von UE getrennt nach SOC und PT[c]
	• Gesamtrate UE, SUE und schwere UE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse[d]

a: Ergebnisse, die lediglich eine nicht patientenrelevante Veränderung in einem Laborparameter darstellen, werden in Anhang 4-G dargestellt. b: Häufigkeitskriterien werden pro Studienarm (RDV-5d und RDV10d) geprüft. c: Darstellung anhand einer Häufigkeitstabelle in Anhang 4-G.	

Studie	Operationalisierung
d: Bei der Auswertung wurden post hoc identifizierte Ereignisse (bestimmte PT) ausgeschlossen, die potenziell im Zusammenhang mit der Grunderkrankung stehen. Darstellung einschließlich einer Auflistung der ausgeschlossenen Ereignisse in Anhang 4-G. PT=Preferred Term, RDV=Remdesivir, SOC=System Organ Class, SUE=Schweres unerwünschtes Ereignis, UE=Unerwünschtes Ereignis	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Studie GS5773-A

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es gibt im vorliegenden Fall auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Punkte.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-77: Ergebnisse für UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie GS5773-A, Safety-Population)

Studie GS5773-A	RDV-5d		RDV-10d	
	N	n (%)	N	n (%)
SUE	162	39 (24,1)	167	59 (35,3)
Schwere UE[a]	162	55 (34,0)	167	72 (43,1)
Therapieabbrüche aufgrund von UE	162	8 (4,9)	167	19 (11,4)
Ergänzend: Gesamtrate UE	162	121 (74,7)	167	125 (74,9)
Ergänzend: nicht schwere UE[b]	162	103 (63,6)	167	96 (57,5)

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.

a: Schwere UE sind definiert als UE Grad ≥3
b: Nicht schwere UE sind definiert als UE Grad <3

d=Tag, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, RDV=Remdesivir, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE=Unerwünschtes Ereignis

Studie GS5773-A

In der Zulassungspopulation der Studie GS5773-A trat bei 39 (24%) RDV-5d-Patienten und bei 59 (35%) RDV-10d-Patienten mindestens ein SUE auf. Mindestens ein schweres UE trat bei 55 (34%) RDV-5d-Patienten und bei 72 (43%) RDV-10d-Patienten auf. Die Behandlung

brachen acht (5%) Patienten des RDV-5d-Arms und 19 (11%) Patienten des RDV-10d-Arms aufgrund von UE ab.

Ergänzend sind die Gesamtrate UE (RDV-5d: 75%, RDV-10d: 75%) sowie nicht schwere UE (RDV-5d: 64%, RDV-10d: 58%) dargestellt.

Tabelle 4-78: Ergebnisse für jegliche UE getrennt nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie GS5773-A, Safety-Population)

Studie GS5773-A	**RDV-5d**		**RDV-10d**	
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**
SOC Herzerkrankungen	-	-	167	12 (7,2)
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	162	13 (8,0)	-	-
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	162	40 (24,7)	167	38 (22,8)
PT Obstipation	162	12 (7,4)	167	13 (7,8)
PT Übelkeit	162	15 (9,3)	167	13 (7,8)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	162	21 (13,0)	167	14 (8,4)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	162	24 (14,8)	167	29 (17,4)
PT Coronavirus-Infektion	-	-	167	10 (6,0)
SOC Untersuchungen	162	33 (20,4)	167	34 (20,4)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	162	31 (19,1)	167	24 (14,4)
SOC Erkrankungen des Nervensystems	162	13 (8,0)	167	12 (7,2)
SOC Psychiatrische Erkrankungen	162	17 (10,5)	167	23 (13,8)
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	-	-	167	15 (9,0)
PT Akute Nierenschädigung	-	-	167	13 (7,8)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	162	41 (25,3)	167	57 (34,1)

Studie GS5773-A	RDV-5d		RDV-10d	
	N	n (%)	N	n (%)
PT Akute respiratorische Insuffizienz	162	11 (6,8)	167	18 (10,8)
PT Respiratorische Insuffizienz	-	-	167	14 (8,4)
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	-	-	167	11 (6,6)
SOC Gefäßerkrankungen	162	16 (9,9)	167	23 (13,8)

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.
d=Tag, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, PT=Preferred Term, RDV=Remdesivir, SOC=System Organ Class

Studie GS5773-A

In der Zulassungspopulation der Studie GS5773-A traten folgende, als patientenrelevant einzustufende UE getrennt nach SOC und PT bei ≥10% der Patienten im jeweiligen Studienarm oder bei ≥10 Patienten im jeweiligen Studienarm auf:

- SOC Herzerkrankungen (RDV-10d: 7%)
- SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (RDV-5d: 8%)
- SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (RDV-5d: 25%, RDV-10d: 23%)
  - PT Obstipation (RDV-5d: 7%, RDV-10d: 8%)
  - PT Übelkeit (RDV-5d: 9%, RDV-10d: 8%)
- SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (RDV-5d: 13%, RDV-10d: 8%)
- SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (RDV-5d: 15%, RDV-10d: 17%)
  - PT Coronavirus-Infektion (RDV-10d: 6%)
- SOC Untersuchungen (RDV-5d: 20%, RDV-10d: 20%)
- SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (RDV-5d: 19%, RDV-10d: 14%)
- SOC Erkrankungen des Nervensystems (RDV-5d: 8%, RDV-10d: 7%)
- SOC Psychiatrische Erkrankungen (RDV-5d: 11%, RDV-10d: 14%)
- SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (RDV-10d: 9%)
  - PT Akute Nierenschädigung (RDV-10d: 8%)

- SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (RDV-5d: 25%, RDV-10d: 34%)
  - PT Akute respiratorische Insuffizienz (RDV-5d: 7%, RDV-10d: 11%)
  - PT Respiratorische Insuffizienz (RDV-10d: 8%)
- SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (RDV-10d: 7%)
- SOC Gefäßerkrankungen (RDV-5d: 10%, RDV-10d: 14%)

Tabelle 4-79: Ergebnisse für SUE getrennt nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie GS5773-A, Safety-Population)

Studie GS5773-A	**RDV-5d**		**RDV-10d**	
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	162	12 (7,4)	167	16 (9,6)
PT Coronavirus-Infektion	-	-	167	10 (6,0)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	162	27 (16,7)	167	41 (24,6)
PT Akute respiratorische Insuffizienz	162	10 (6,2)	167	15 (9,0)
PT Respiratorische Insuffizienz	-	-	167	10 (6,0)

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.

d=Tag, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, PT=Preferred Term, RDV=Remdesivir, SOC=System Organ Class

Studie GS5773-A

In der Zulassungspopulation der Studie GS5773-A traten folgende, als patientenrelevant einzustufende SUE getrennt nach SOC und PT bei ≥5% der Patienten im jeweiligen Studienarm oder bei ≥10 Patienten im jeweiligen Studienarm auf:

- SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (RDV-5d: 7%, RDV-10d: 10%)
  - PT Coronavirus-Infektion (RDV-10d: 6%)
- SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (RDV-5d: 17%, RDV-10d: 25%)
  - PT Akute respiratorische Insuffizienz (RDV-5d: 6%, RDV-10d: 9%)

- PT Respiratorische Insuffizienz (RDV-10d: 6%)

Tabelle 4-80: Ergebnisse für schwere UE getrennt nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie GS5773-A, Safety-Population)

Studie GS5773-A	**RDV-5d**		**RDV-10d**	
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	162	15 (9,3)	167	21 (12,6)
PT Coronavirus-Infektion	-	-	167	10 (6,0)
SOC Untersuchungen	162	11 (6,8)	167	15 (9,0)
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	-	-	167	9 (5,4)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	162	31 (19,1)	167	47 (28,1)
PT Akute respiratorische Insuffizienz	162	10 (6,2)	167	17 (10,2)
PT Respiratorische Insuffizienz	-	-	167	14 (8,4)
SOC Gefäßerkrankungen	-	-	167	10 (6,0)

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.
d=Tag, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, PT=Preferred Term, RDV=Remdesivir, SOC=System Organ Class

Studie GS5773-A

In der Zulassungspopulation der Studie GS5773-A traten folgende, als patientenrelevant einzustufende schwere UE getrennt nach SOC und PT bei ≥5% der Patienten im jeweiligen Studienarm oder bei ≥10 Patienten im jeweiligen Studienarm auf:

- SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (RDV-5d: 9%, RDV-10d: 13%)
  - PT Coronavirus-Infektion (RDV-10d: 6%)
- SOC Untersuchungen (RDV-5d: 7%, RDV-10d: 9%)
- SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (RDV-10d: 5%)

- SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (RDV-5d: 19%, RDV-10d: 28%)
    - PT Akute respiratorische Insuffizienz (RDV-5d: 6%, RDV-10d: 10%)
    - PT Respiratorische Insuffizienz (RDV-10d: 8%)
- SOC Gefäßerkrankungen (RDV-10d: 6%)

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Die Subgruppenanalysen werden gemäß der in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

Den Modulvorlagen entsprechend werden Subgruppenanalysen nur dann dargestellt und als relevant erachtet, wenn mindestens zehn Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen und bei binären Endpunkten zudem in einer Subgruppe mindestens zehn Ereignisse beobachtet wurden.

Da die Ergebnisse der Studie GS5773-A ausschließlich ergänzend dargestellt werden und keine Auswirkung auf das Gesamtfazit zum Zusatznutzen haben, werden auch die Subgruppenanalysen lediglich ergänzend und ausschließlich in Anhang 4-H tabellarisch dargestellt.

In Tabelle 4-81 sind sowohl die in der Studie GS5773-A für Subgruppenanalysen präspezifizierten Subgruppenkategorisierungen also auch weitere für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogene Subgruppenaufteilungen aufgeführt.

Tabelle 4-81: Präspezifizierte und weitere für die Nutzenbewertung herangezogene Subgruppenvariablen in der Studie GS5773-A

Subgruppenvariable	Präspezifizierung gemäß SAP	Für die Nutzenbewertung herangezogene Kategorisierung
Präspezifizierte Subgruppenvariablen		
Alter	<65 Jahre ≥65 Jahre	<65 Jahre ≥65 Jahre
Geschlecht	männlich weiblich	männlich weiblich
Region	USA Italien ex-Italien	Europa ex-Europa

Subgruppenvariable	Präspezifizierung gemäß SAP	Für die Nutzenbewertung herangezogene Kategorisierung
Sauerstoffbedarf/Beatmungsstatus zu Baseline[a]	kein Sauerstoffbedarf Low-Flow Sauerstofftherapie nicht-invasive Beatmung oder High-Flow Sauerstofftherapie invasive mechanische Beatmung oder ECMO	Low-Flow Sauerstofftherapie nicht-invasive Beatmung oder High-Flow Sauerstofftherapie
Weitere Subgruppenvariablen		
Anzahl an Hochrisiko-Komorbiditäten zu Baseline[b]	-	0 1 ≥2
Symptomdauer vor Behandlungsbeginn	-	<7 Tage ≥7 Tage

a: Der Sauerstoffbedarf/Beatmungsstatus zu Baseline wurde entsprechend des klinischen Status anhand der 7-Punkte-Ordinalskala kategorisiert.
b: Die Auswahl der Hochrisiko-Komorbiditäten erfolgte post hoc auf Basis der Einschätzung und Angaben des RKI und umfasst Ereignisse aus den SOC Kardiale Erkrankungen, Vaskuläre Erkrankungen, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Leber- und Gallenerkrankungen, Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), Ereignisse mit PT, welche "diabetes mellitus" enthalten und Adipositas, definiert als BMI ≥30 kg/m².

BMI=Body Mass Index, ECMO=Extrakorporale Membranoxygenierung, PT=Preferred Term, RKI=Robert Koch-Institut, SAP=Statistischer Analyseplan, SOC=System Organ Class, USA=Vereinigte Staaten von Amerika

Die Wahl der subgruppenbildenden Variablen bzw. die Relevanz der Cut-Offs ist in Abschnitt 4.3.1.3.2 beschrieben.

Subgruppenanalysen werden für alle in Tabelle 4-82 aufgeführten Endpunkte durchgeführt.

Tabelle 4-82: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (Studie GS5773-A)

Studie GS5773-A	**Alter**	**Geschlecht**	**Region[a]**	**Anzahl an Hochrisiko-Komorbiditäten zu Baseline**	**Sauerstoffbedarf/ Beatmungsstatus zu Baseline**	**Symptomdauer vor Behandlungsbeginn**
Mortalität	●[b]	●	●	○	○	○
Klinischer Status[c]	●	●	●	○	●	○
UE[d]	●	●	●	○	○	○

●: A priori geplante Subgruppenanalyse, ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse

a: Aufgrund der Relevanz für den deutschen Versorgungskontext wird der Nutzenbewertung eine von der a priori geplanten abweichende Kategorisierung der Subgruppe zugrunde gelegt (siehe Tabelle 4-81).
b: Für den Endpunkt Mortalität wurde neben der Kategorisierung </≥65 Jahre auch eine Einteilung in <50 Jahre, ≥50 bis <65 Jahre, ≥65 bis <75 Jahre und ≥75 Jahre präspezifiziert. Im Rahmen der Nutzenbewertung wird ausschließlich die Einteilung in </≥65 Jahre betrachtet.
c: Es werden die Operationalisierungen Anteil genesener Patienten (Tag 28) und Anteil Patienten mit Verbesserung des klinischen Status (Tag 28) betrachtet.
d: Es werden die Endpunkte SUE, schwere UE, Therapieabbrüche aufgrund von UE sowie UE getrennt nach SOC und PT betrachtet.

PT=Preferred Term, SOC=System Organ Class, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE=Unerwünschtes Ereignis

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Die folgende Studie wird nur aus Vollständigkeitsgründen dargestellt und nicht für die Nutzenableitung berücksichtigt:

GS5773

A Phase 3 Randomized Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants with Severe COVID-19

Quellen:

- Studienbericht [50]
- Zusatzdokumente [51]

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch eine umfassende systematische bibliographische Literaturrecherche und Studienregistersuche bestätigt (siehe Abschnitte 4.2.3.2, 4.2.3.3, Anhang 4-A und Anhang 4-B). Außerdem sind alle in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte valide und patientenrelevante Endpunkte, die auch von der EMA als solche anerkannt wurden. Die Endpunkte wurden in allen für die Zusatznutzenableitung herangezogenen Studien gemäß aktueller Leitlinien und Standards erfasst und bewertet.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von RDV gegenüber der zVT Therapie nach Maßgabe des Arztes wurde eine RCT des pU (GS5774-A) sowie drei weitere RCT Dritter (ACTT-1, CAP-2 und SOLIDARITY) mit dem zbAM eingeschlossen. Die Studien entsprechen aufgrund ihres randomisierten, kontrollierten Designs der Evidenzstufe Ib.

Aus den eingeschlossenen Studien liegen für RDV zwar ausschließlich Daten zu erwachsenen Patienten vor, allerdings ist auf Basis der grundsätzlichen Vergleichbarkeit des Erkrankungsbildes durch die zugrunde liegende virale Ursache von einer Übertragbarkeit der Daten auf die adoleszente Population auszugehen; dies auch basierend auf den Feststellungen der EMA, die die Mindestvoraussetzung für einen Evidenztransfer darstellen. Der Zusatznutzen von RDV kann daher auf Basis der verfügbaren Studienergebnisse für die gesamte Zulassungspopulation der Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit COVID-19 mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn), bewertet werden.

Für die Studie GS5774-A wurden die Ergebnisse zu den Vergleichen von RDV-5d mit der zVT sowie RDV-10d mit der zVT zum finalen Datenschnitt vom 8. Juli 2020 dargestellt. Die Studie wurde in einem offenen Design durchgeführt, weist aber dennoch eine hohe Ergebnissicherheit mit entsprechend niedrigem Verzerrungspotenzial auf. Auf Endpunktebene wurde das Verzerrungspotenzial lediglich für den Endpunkt UE aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft. Das Verzerrungspotenzial aller anderen Endpunkte ist aufgrund der weitestgehend objektiven Bewertbarkeit der jeweiligen Endpunkte als niedrig einzustufen. Demzufolge kann auf Basis der Studie GS5774-A für den Endpunkt UE lediglich ein Anhaltspunkt, für alle weiteren Endpunkte jedoch jeweils ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Für die Studien ACTT-1, CAP-2 und SOLIDARITY wurde die auf Basis der Publikation bzw. des durch den pU erstellten CSR verfügbare Evidenz dargestellt. Für diese Studien konnten Ergebnisse teilweise nur für einzelne Endpunkte präsentiert werden.

Die Studien ACTT-1 und CAP-2 wurden in einem verblindeten Design durchgeführt und weisen daher eine hohe Ergebnissicherheit mit niedrigem Verzerrungspotenzial auf. Das Verzerrungspotenzial aller Endpunkte zu denen Ergebnisse für die Zulassungspopulation vorliegen, wurde als niedrig eingestuft. Demzufolge kann, sofern nutzenbewertungsrelevante Ergebnisse aus den jeweiligen Studien verfügbar sind, für alle Endpunkte jeweils ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Die Studie SOLIDARITY wurde in einem offenen Design durchgeführt, weist aber dennoch eine hohe Ergebnissicherheit mit entsprechend niedrigem Verzerrungspotenzial auf. Nutzenbewertungsrelevante Ergebnisse liegen aus dieser Studie nur für den Endpunkt Mortalität vor, für den das Verzerrungspotenzial aufgrund seiner objektiven Bewertbarkeit als niedrig einzustufen ist. Auf Basis der Studie SOLIDARITY kann daher für den Endpunkt Mortalität ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Für einzelne Endpunkte konnte auf Basis der verfügbaren Ergebnisse aus den vorliegenden Studien eine Meta-Analyse für den Vergleich von RDV-10d mit der zVT durchgeführt werden. Für Endpunkte zu denen Ergebnisse aus der Meta-Analyse vorliegen, kann grundsätzlich jeweils ein Beleg abgeleitet werden, da der Nutzenbewertung somit Ergebnisse aus mindestens zwei und teilweise bis zu vier, qualitativ hochwertigen RCT zugrunde liegen. Die abschließende Beurteilung der Ergebnissicherheit erfolgt jedoch unter Abwägung aller Ergebnisse. Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens wird dann ggf. als Hinweis bzw. Anhaltspunkt eingestuft.

Um den Zusatznutzen gegenüber der zVT insgesamt zu bewerten, werden – unabhängig davon, ob eine Meta-Analyse durchgeführt werden konnte – alle Studien zusammen betrachtet. Sollten sich in mindestens zwei Studien konsistent Vor- bzw. Nachteile zu einem Endpunkt zeigen, wird die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens insgesamt als Beleg eingestuft. Im Fall eines Vor- oder Nachteils in nur einer Studie wird unter Abwägung aller Ergebnisse entschieden, ob insgesamt ein Zusatznutzen abgeleitet wird. Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens wird dann entsprechend als Hinweis bzw. Anhaltspunkt eingestuft.

Weiterhin liegen Ergebnisse aus der nicht-kontrollierten Studie GS5773-A des pU vor, in der RDV über fünf Tage und RDV über zehn Tage verglichen wurden. Es wurden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 19. Mai 2020 dargestellt. Während diese Studie einen direkten Vergleich mit der zVT nicht zulässt, zeigen ihre Ergebnisse jedoch, dass zwischen den Behandlungsdauern von fünf und zehn Tagen RDV keine Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit und sogar leichte Vorteile hinsichtlich der Sicherheit bei einer 5-tägigen Behandlung gegenüber einer 10-tägigen Behandlung mit RDV bestehen.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

COVID-19 ist eine Infektion der Atemwege, die durch ein erstmals im Dezember 2019 in Wuhan, China, aufgetretenes neuartiges CoV (SARS-CoV-2, CoV-2; ehemals 2019-nCoV) verursacht wird [4, 52]. Durch das hohe Ansteckungspotenzial und die leichte Übertragbarkeit von SARS-CoV-2 hat sich die Erkrankung innerhalb kurzer Zeit weltweit ausgebreitet und wurde von der WHO am 30. Januar 2020 erst als „gesundheitliche Notlage von internationaler Tragweite“ und am 11. März 2020 als Pandemie eingestuft [53, 54]. Auch in Deutschland ist COVID-19 seit dem 27. Januar 2020 präsent und das RKI schätzt die Gefährdung für die Gesundheit der Bevölkerung in Deutschland derzeit (Stand: 26. Februar 2021) insgesamt weiterhin als sehr hoch ein [55]. Der Großteil der COVID-19-Fälle ist von milder bis moderater Ausprägung und bedarf entsprechend keiner spezifischen Therapie. Die klinische Progression zu einer schweren oder kritischen COVID-19 mit Hospitalisierung und Bedarf an zusätzlicher Sauerstofftherapie bis hin zur Notwendigkeit intensivmedizinischer Betreuung mit invasiver Beatmung ist hingegen mit einer deutlich erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden und entsprechend therapiebedürftig [8].

Bereits zu Beginn der Erkrankung leiden Patienten mit einer COVID-19-assoziierten Pneumonie an einer Vielzahl belastender Symptome [10-12] und die Erkrankung kann sich rasch und fulminant in schwere Verläufe mit schlechter Prognose entwickeln, dies insbesondere bei beatmeten Patienten. So lag die Mortalitätsrate in einer großen deutschen Studie mit 10.021 mit der Diagnose COVID-19 hospitalisierten Patienten im Krankenhaus bei 22% – dies mit erheblichen Unterschieden zwischen Patienten ohne Beatmung (16%) und Patienten mit Beatmung (53%) [16].

Speziell in der frühen Phase der Erkrankung steht daher neben der supportiven Behandlung mit ausreichender Oxygenierung vor allem die Reduktion der Viruslast im Vordergrund, wohingegen eine alleinige antivirale Therapie in der hyperinflammatorischen Phase, in der die entzündungsbedingte Symptomatik dominiert, von geringerem klinischen Wert ist [9].

Durch die frühe Reduktion der Viruslast und Eliminierung des Virus kann nicht nur die Verbesserung der viral bedingten, für den Patienten hochbelastenden Akut-Symptomatik und eine Genesung des Patienten erreicht, sondern auch die klinische Progression zu einer systemischen hyperinflammatorischen Reaktion und den klinischen Manifestationen wie ARDS mit potenziell notwendiger intensivmedizinischer Betreuung und (nicht-)invasiver Beatmung verhindert werden. Eine wirksame antivirale Therapie ist daher von erheblicher Bedeutung – dies sowohl im Hinblick auf eine rasche Verbesserung des Gesundheitszustandes bis hin zur Genesung mit Entlassung aus dem Krankenhaus, als auch bei einem frühzeitigen Einsatz hinsichtlich der Vermeidung einer Krankheitsprogression hin zu schweren Verläufen mit schlechter Prognose, ausgeprägten Folgeschäden und erhöhter Mortalität.

Aufgrund der weltweit raschen Ausbreitung von SARS-CoV-2 und den teils gravierenden Auswirkungen auf Morbidität und Mortalität der Betroffenen besteht ein hoher Bedarf an wirksamen Therapien.

Nach wie vor sind die Behandlungsoptionen stark limitiert und eine Vielzahl der bislang untersuchten experimentellen Therapien, darunter antivirale Therapien wie Hydroxychloroquin oder Lopinavir/Ritonavir oder auch antiinflammatorische Ansätze wie Tocilizumab, hat sich als unzureichend wirksam oder wirkungslos erwiesen [14]. RDV ist nach Zulassung im Juli 2020 nach wie vor das einzige direkt antiviral und damit ursächlich gegen SARS-CoV-2 wirkende zugelassene Arzneimittel für die Behandlung der COVID-19 [1, 14]. Weitere aktuell eingesetzte Therapieansätze umfassen den Immunmodulator Dexamethason, der von der EMA für die Anwendung bei Patienten mit COVID-19 mit Sauerstoffbedarf im September 2020 zugelassen wurde [56]. Gemäß der aktuellen Therapieempfehlung der S3-Leitlinie – Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19 (Stand: 23. Februar 2020) soll eine Therapie mit Dexamethason bei Patienten mit schwerer (SpO_2 <90%, Atemfrequenz >30 Atemzüge/min) oder kritischer (ARDS, Sepsis, Beatmung, Vasopressorengabe) COVID-19 erfolgen [14]. Neben RDV und Dexamethason werden zur Behandlung von COVID-19-Patienten außerhalb von Studien und Härtefallprogrammen aktuell vorrangig supportive Maßnahmen eingesetzt. Des Weiteren werden derzeit verschiedene monoklonale Antikörper (Casirivimab/Imdevimab und Bamlanivimab/Etesevimab) von der EMA in einem sogenannten „Rolling-Review“-Verfahren evaluiert (siehe

https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-reviewing-data-monoclonal-antibody-use-covid-19; Stand: 4. Februar 2021).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Bewertung des Zusatznutzens des zbAM RDV erfolgt gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT Therapie nach Maßgabe des Arztes. Der Nutzenbewertung werden die RCT GS5774-A, ACTT-1, CAP-2 und SOLIDARITY zu Grunde gelegt. Sofern möglich, wurden die Ergebnisse der Einzelstudien meta-analytisch zusammengefasst. Zur Ableitung des Zusatznutzens werden primär die Ergebnisse der Meta-Analyse herangezogen. Konnte auf Basis der verfügbaren Evidenz für einzelne Endpunkte bzw. Operationalisierungen keine Meta-Analyse durchgeführt werden, werden die verfügbaren Resultate der Einzelstudie(n) bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt. Ergänzend werden die Ergebnisse der nicht-kontrollierten Studie GS5773-A mit dem zbAM dargestellt.

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird anhand der folgenden patientenrelevanten Endpunkte abgeleitet (siehe Tabelle 4-83):

- Mortalität
- Wirksamkeit
  - Klinischer Status (operationalisiert als Genesung und Verbesserung des klinischen Status)
- UE
  - SUE
  - Schwere UE
  - Therapieabbrüche aufgrund von UE
  - UE getrennt nach SOC und PT

Zwar liegen für RDV ausschließlich Daten zu erwachsenen Patienten vor, allerdings ist auf Basis der grundsätzlichen Vergleichbarkeit des Erkrankungsbildes durch die zugrunde liegende virale Ursache von einer Übertragbarkeit der Daten auf die adoleszente Population auszugehen; dies auch basierend auf den Feststellungen der EMA, die die Mindestvoraussetzung für einen Evidenztransfer darstellen.

Tabelle 4-83: Ausmaß des Zusatznutzen von RDV gegenüber der zVT bei erwachsenen und jugendlichen Patienten auf Endpunktebene

Endpunkt	**Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert**	**Population** **Ausmaß des Zusatznutzen** **Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen**
Mortalität		
Mortalität	**<u>Anteil verstorbener Patienten</u>** **RDV-5d vs. zVT** ***Studie GS5774-A*** RR: 0,14 [0,01; 2,42]; 0,1742 **RDV-10d vs. zVT** ***Meta-Analyse (Studien GS5774-A, ACTT-1, CAP-2 und SOLIDARITY)*** RR: 0,82 [0,70; 0,97]; 0,0181 *Interaktionstest (Studien GS5774-A und ACTT-1): p=0,0104* Low-Flow Sauerstofftherapie zu Baseline: RR: 0,30 [0,15; 0,61]; 0,0009 Nicht-invasive Beatmung oder High-Flow Sauerstofftherapie zu Baseline: RR: 0,98 [0,56; 1,72]; 0,9437	<u>Zulassungspopulation</u> Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg *Patientengruppe mit erheblichem Vorteil: Patienten mit Low-Flow Sauerstoff-therapie zu Baseline*
Wirksamkeit		
Klinischer Status[a]	**<u>Anteil genesener Patienten</u>** **RDV-5d vs. zVT** ***Studie GS5774-A*** RR: 1,18 [0,96; 1,46]; 0,1181 **RDV-10d vs. zVT** ***Meta-Analyse zu Tag 14 bzw. 15 (Studien GS5774-A, ACTT-1 und CAP-2)*** RR: 1,21 [1,08; 1,37]; 0,0016 ***Meta-Analyse zu Tag 28 (Studien GS5774-A, ACTT-1 und CAP-2)*** RR: 1,13 [1,04; 1,22]; 0,0021 **<u>Anteil Patienten mit Verbesserung des klinischen Status</u>** **RDV-5d vs. zVT** ***Studie GS5774-A*** RR: 1,18 [0,96; 1,46]; 0,1181 **RDV-10d vs. zVT** ***Meta-Analyse zu Tag 14 bzw. 15 (Studien GS5774-A, ACTT-1 und CAP-2)*** RR: 1,26 [1,12; 1,42]; 0,0002 ***Meta-Analyse zu Tag 28 (Studien GS5774-A und CAP-2)*** RR: 1,18 [1,00; 1,39]; 0,0562	<u>Zulassungspopulation</u> Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Population Ausmaß des Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse[b]		
SUE	**RDV-5d vs. zVT** ***Studie GS5774-A*** RR: 0,08 [0,00; 1,37]; 0,0815 **RDV-10d vs. zVT** ***Meta-Analyse (Studien GS5774-A, ACTT-1 und CAP-2)*** RR: 0,69 [0,55; 0,87]; 0,0017	Zulassungspopulation Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg
Schwere UE	**RDV-5d vs. zVT** ***Studie GS5774-A*** RR: 0,18 [0,02; 1,35]; 0,0943 **RDV-10d vs. zVT** ***Meta-Analyse (Studien GS5774-A und CAP-2)*** RR: 0,62 [0,32; 1,18]; 0,1440	
Therapieabbrüche aufgrund von UE[c,d]	**RDV-5d vs. zVT** ***Studie GS5774-A*** RR: NA **RDV-10d vs. zVT** ***Studie GS5774-A*** RR: NA ***Studie ACTT-1*** RR: 0,55 [0,35; 0,85]; 0,0078 ***Studie CAP-2*** RR: 2,26 [0,79; 6,46]; 0,1266	

a: Die Meta-Analyse für Anteil Patienten mit Verbesserung des klinischen Status zu Tag 28 (Studien GS5774-A und CAP-2) zeigt zwar keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied, jedoch einen deutlichen numerischen Vorteil für die Behandlung mit RDV-10d. Es ist anzunehmen, dass zu diesem späteren Zeitpunkt lediglich aufgrund der eingeschränkten Datenlage – aus der Studie ACTT-1 liegen keine Ergebnisse zur Verbesserung des klinischen Status zu Tag 28 vor – keine statistische Signifikanz erreicht werden konnte. Gleichwohl zeigt sich insgesamt über die gesamte Erhebungszeit und die betrachteten Operationalisierungen ein konsistentes Bild eines Vorteils für die 10-tägige RDV-Behandlung gegenüber der zVT hinsichtlich des Endpunkts klinischer Status.
b: Im Rahmen der Untersuchung der Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit konnte hinsichtlich UE mit dem PT Respiratorische Insuffizienz in der Studie ACTT-1 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von RDV gezeigt werden (RR [95%-KI]: 0,49 [0,31; 0,77]; p=0,0018). Dieser Behandlungsunterschied zugunsten von RDV spiegelt nicht primär das Nebenwirkungsprofil, sondern die Wirksamkeit von RDV wider und wird daher hier nicht aufgeführt. Für alle weiteren als patientenrelevant einzustufenden UE, schweren UE bzw. SUE getrennt nach SOC und PT zeigten sich keine fazitrelevanten Ergebnisse (signifikanter und relevanter Behandlungsunterschied).
c: Da in der Studie GS5774-A den Patienten im Vergleichsarm keine spezifische Behandlung verabreicht wurde, konnten keine Therapieabbrüche aufgrund von UE auftreten. Ein Effektmaß für den Behandlungsunterschied (RR) konnte daher nicht berechnet werden.
d: Da gemäß Heterogenitätstest bedeutsame statitische Heterogenität (p=0,0142) in den Einzelergebnissen vorliegt, werden bei der Ableitung des Zusatznutzens die Einzelergebnisse der Studien (anstelle des Gesamtschätzers der Meta-Analyse) berücksichtigt.

d=Tag, KI=Konfidenzintervall, NA=Nicht auswertbar, PT=Preferred Term, RDV=Remdesivir, RR=Relatives Risiko, SOC=Systemorganklasse, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE=Unerwünschtes Ereignis, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum Zusatznutzen von RDV gegenüber der zVT (Therapie nach Maßgabe des Arztes) beschrieben. Die Ergebnisse aus der nicht-kontrollierten

Studie GS5773-A werden dabei ergänzend berichtet und sind als die Zusatznutzenaussagen für die Behandlung mit RDV (unabhängig von der Behandlungsdauer) unterstützend anzusehen.

Mortalität

Die Meta-Analyse (Studien GS5774-A, ACTT-1, CAP-2 und SOLIDARITY) für den Anteil verstorbener Patienten zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von RDV-10d (RR [95%-KI]: 0,82 [0,70; 0,97]; p=0,0181).

In den Studien GS5774-A und ACTT-1 verstarben unter der Behandlung mit RDV weniger Patienten als unter der Behandlung mit SoC bzw. Placebo: In der Studie GS5774-A verstarben vier (11%) SoC-Patienten und keiner der Patienten unter Behandlung mit RDV, in der Studie ACTT-1 verstarben 28 (9%) RDV-10d-Patienten und 45 (15%) Placebo-10d-Patienten. Der Anteil der verstorbenen Patienten in den Studien CAP-2 (RDV-10d: 14%, Placebo-10d: 13%) und SOLIDARITY (RDV-10d: 11%, Placebo-10d: 12%) war ähnlich.

Es zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation für den Vergleich von RDV-10d und SoC durch Sauerstoffbedarf/Beatmungsstatus zu Baseline (p=0,0114). In der Subgruppe der Patienten mit Low-Flow Sauerstofftherapie zu Baseline zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von RDV (RR [95%-KI]: 0,30 [0,15; 0,61]; p=0,0011), während sich in der Gruppe der Patienten mit nicht-invasiver Beatmung oder High-Flow Sauerstofftherapie zu Baseline kein Behandlungsunterschied zeigt (RR [95%-KI]: 0,98 [0,56; 1,72]; p=0,9437).

In der ergänzend dargestellten Studie GS5773-A verstarben jeweils 21 (13%) RDV-5d-Patienten bzw. RDV-10d-Patienten. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen festgestellt werden.

Eine wirksame antivirale Therapie in der frühen Phase der COVID-19-assoziierten Pneumonie führt nicht nur zu einer direkten Verbesserung der hochbelastenden Symptomatik und damit des Gesundheitszustands des Patienten bis hin zur Genesung, sondern verhindert auch die klinische Progression zu einer systemischen hyperinflammatorischen Reaktion und deren klinische Manifestationen wie ARDS mit potenziell notwendiger intensivmedizinischer Betreuung und (nicht-)invasiver Beatmung. Dies ist insofern patientenrelevant, als dass mit zunehmender Progression das Risiko für eine langanhaltende kritische Erkrankung, vor allem aber auch das Mortalitätsrisiko zunimmt. So ist insbesondere die invasive Beatmung auf der Intensivstation mit einer schlechten Prognose und deutlich erhöhter Morbidität und Mortalität verbunden [4, 9, 10, 16].

Daher liegt bei Patienten mit einer COVID-19-assoziierten Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn) eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte, bedeutende Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor. Es ergibt sich für den Endpunkt **Mortalität** in der Zulassungspopulation ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von RDV.

Hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang der in der Teilpopulation der Patienten einer mit COVID-19-assoziierten Pneumonie mit Low-Flow Sauerstofftherapie gezeigte statistisch signifikante Mortalitätsvorteil der Behandlung mit RDV im Vergleich zur zVT Therapie nach Maßgabe des Arztes in dieser Patientenpopulation. Insbesondere die Ergebnisse bei diesen Patienten in der frühen Phase der COVID-19-assoziierten Pneumonie sind biologisch plausibel und belegen eindeutig einen erheblichen Vorteil von RDV in dieser Teilpopulation.

Wirksamkeit

Klinischer Status

Genesung

Die Meta-Analyse (Studien GS5774-A, ACTT-1 und CAP-2) für den Anteil genesener Patienten zu Tag 14 bzw. 15 (RR [95%-KI]: 1,21 [1,08; 1,37]; p=0,0016) wie auch zu Tag 28 (RR [95%-KI]: 1,13 [1,04; 1,22]; p=0,0021) zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von RDV-10d.

In der ergänzend dargestellten Studie GS5773-A zeigt sich, dass die 5-tägige RDV-Behandlung hier sogar noch einen Vorteil gegenüber der 10-tägigen RDV-Behandlung aufweist (RR [95%-KI]: 0,78 [0,61; 1,01]; p=0,0480).

Verbesserung des klinischen Status

Die Meta-Analyse zu Tag 14 bzw. 15 (Studien GS5774-A, ACTT-1 und CAP-2) für den Anteil Patienten mit Verbesserung des klinischen Status, definiert als eine Verbesserung auf der jeweiligen Ordinalskala um mindestens zwei Kategorien gegenüber Baseline, zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von RDV-10d (RR [95%-KI]: 1,26 [1,12; 1,42]; p=0,0002). Die Meta-Analyse zu Tag 28 (Studien GS5774-A und CAP-2) zeigt – bei deutlich geringerer Fallzahl – zwar keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied, jedoch einen deutlichen numerischen Vorteil für die Behandlung mit RDV-10d. Es ist anzunehmen, dass zu diesem späteren Zeitpunkt lediglich aufgrund der eingeschränkten Datenlage mit deutlich geringerer Patientenzahl – aus der Studie ACTT-1 liegen keine Ergebnisse zur Verbesserung des klinischen Status zu Tag 28 vor – keine statistische Signifikanz erreicht werden konnte. Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass eine Verschlechterung nach deutlicher Verbesserung nach Tag 14 bzw. 15 nicht biologisch plausibel ist und auch auf Basis der verfügbaren Literatur und nach Expertenmeinung im Grunde ausgeschlossen werden kann. Aufgrund der deutlich größeren Fallzahl werden hier daher die Ergebnisse zu Tag 14 bzw.15 als wesentlich valider erachtet und bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt.

In der ergänzend dargestellten Studie GS5773-A konnte im direkten Vergleich der 5-tägigen mit der 10-tägigen RDV-Therapie kein Unterschied zwischen den Behandlungen festgestellt werden (HR [95%-KI]: 0,79 [0,61; 1,01]; p=0,0529).

Fazit zum Endpunkt klinischer Status

COVID-19 ist, insbesondere auch in der hier relevanten Population der hospitalisierten Patienten mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr in Form einer Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder einer anderen nicht-invasiven Beatmung benötigen, eine sowohl akut-symptomatisch sehr belastende als auch potenziell lebensbedrohliche Erkrankung. Die Patienten befinden sich in der sogenannten pulmonalen oder pneumovaskulären Phase, die einer viralen SARS-CoV-2-Pneumonie mit hohem Fieber und/oder Hypoxämie entspricht [7, 10]. Neben der hohen Symptombelastung und möglichen Komplikationen aufgrund der COVID-19-assoziierten Pneumonie ist der Übergang in die Hyperinflammationsphase fließend und manifestiert sich bei einem Teil der Patienten meistens ab der dritten Woche mit einem sepsisähnlichen Krankheitsbild [13]. Durch die Hyperinflammation kommt es bei kritisch erkrankten COVID-19-Patienten zu einem Alveolarschaden mit klinischer Manifestation in Form eines ARDS mit (nicht-)invasiven Beatmung und/oder zum klinischen Bild einer Sepsis, respektive eines septischen Schocks mit Multiorganversagen [9, 10], des Weiteren können Herzrhythmusstörungen, myokardiale Schädigungen, Thrombosen, Lungenembolien sowie ein akutes Nierenversagen auftreten [14]. Aufgrund der Vielzahl von Komplikationen im Zusammenhang mit schwerer COVID-19 haben diese Patienten ein erhöhtes Risiko für eine langanhaltende kritische Erkrankung sowie eine ungünstige Prognose mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko, das mit der Schwere der Erkrankung zunimmt [4, 8, 14].

Als direkt antiviral wirksame Substanz verhindert RDV die Replikation des Virus und infolgedessen die ursächlich durch das Virus ausgelöste Akut-Symptomatik und konsekutiv die systemische Hyperinflammation und deren klinische Manifestationen. Von besonderer Bedeutung bei der antiviralen Therapie mit RDV ist somit nicht nur die direkte Verbesserung des Gesundheitszustandes und rasche Genesung des Patienten, sondern auch die Verhinderung der klinischen Progression zu schweren Verläufen mit ungünstiger Prognose und erhöhtem Mortalitätsrisiko.

Die hier gezeigten statistisch signifikanten Unterschiede sowohl hinsichtlich der Genesung als auch hinsichtlich der Verbesserung des klinischen Status und damit des direkt patientenrelevanten Gesundheitszustandes zugunsten der RDV-Therapie stellen folglich einen, mit einer Verbesserung der Symptomatik und damit einhergehend der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbundenen, bedeutsamen Vorteil für den Patienten dar. Dieser wird bestätigt durch die Ergebnisse einer Sensitivitätsanalyse, in der die Verschlechterung hin zur Notwendigkeit einer invasiven mechanischen Beatmung oder ECMO untersucht wurde. So zeigen sich nicht nur statistisch signifikante Vorteile hinsichtlich der Verbesserung der COVID-19-assoziierten Symptomatik, sondern auch ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der RDV-Therapie hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einer Verschlechterung hin zur Notwendigkeit einer invasiven mechanischen Beatmung oder ECMO – RDV verhindert somit auch effektiv die Progression hin zu einer kritischen COVID-19, die mit der Notwendigkeit einer invasiven mechanischen Beatmung oder ECMO und einer deutlich erhöhten Sterblichkeit verbunden ist. Bestätigt wird die Wirksamkeit zudem durch den statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von RDV hinsichtlich des PT Respiratorische Insuffizienz: Der in der Studie ACTT-1 gezeigte statistisch signifikante

Vorteil hinsichtlich UE mit dem PT Respiratorische Insuffizienz für die Zulassungspopulation verdeutlicht, dass durch die antivirale Therapie mit RDV eine Verschlechterung der Symptomatik verhindert werden kann und unterstützt damit ebenfalls die positiven Ergebnisse in den Wirksamkeitsendpunkten, die eine Verbesserung der Symptomatik und somit des Gesundheitszustands des Patienten zeigen. Darüber hinaus unterstreicht der ebenfalls in der Studie ACTT-1 für Patienten mit schwerer COVID-19 zu Baseline gezeigte statistisch signifikante Behandlungsunterschied zugunsten von RDV hinsichtlich SUE mit dem PT Respiratorische Insuffizienz die Ergebnisse zur Wirksamkeit.

Anders als in den Studien ACTT-1, CAP-2 und SOLIDARITY wurde in der Studie GS5774-A nicht nur die Wirksamkeit einer 10-tägigen RDV-Therapie, sondern auch die Wirksamkeit einer 5-tägigen Therapie mit RDV im Vergleich zur zVT untersucht. Zwar zeigen sich in der nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation der Studie GS5774-A statistisch signifikante Vorteile gegenüber der zVT im Wesentlichen nur für die 10-tägige und nicht für die 5-tägige RDV-Therapie, allerdings ist auch die 5-tägige RDV-Therapie gegenüber der zVT durchweg numerisch überlegen. Die fehlende statistische Überlegenheit der 5-Tage-Therapie ist demnach vermutlich der geringen Fallzahl geschuldet. Dies wird durch die Ergebnisse der Studie GS5773-A bekräftigt, in der die 5-tägige RDV-Therapie eine vergleichbar hohe Wirksamkeit aufweist wie die 10-tägige RDV-Therapie.

Insgesamt zeigt sich über die gesamte Erhebungszeit und die betrachteten Operationalisierungen ein konsistentes Bild eines Vorteils für die RDV-Behandlung gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes hinsichtlich des Endpunkts klinischer Status.

Für Erwachsene und Jugendliche (ab einem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer COVID-19 mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr in Form einer Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder einer anderen nicht-invasiven Beatmung erfordert, liegt somit eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor.

Insgesamt ergibt sich daraus für den Endpunkt **klinischer Status** ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von RDV.

Unerwünschte Ereignisse

Die Meta-Analyse (Studien GS5774-A, ACTT-1 und CAP-2) für den Anteil Patienten mit SUE zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von RDV-10d (RR [95%-KI]: 0,69 [0,55; 0,87]; p=0,0017). Die Meta-Analyse (Studien GS5774-A und CAP-2) für den Anteil Patienten mit schweren UE zeigt keinen Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,62 [0,32; 1,18]; p=0,1440). Hinsichtlich des Anteils Patienten mit Therapieabbrüchen aufgrund von UE[25] zeigt sich auf Basis der Ergebnisse der Studie ACTT-1 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von RDV-10d

[25] Da gemäß Heterogenitätstest bedeutsame statitische Heterogenität (p=0,0142) in den Einzelergebnissen zum Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE vorliegt, werden bei der Ableitung des Zusatznutzens die Einzelergebnisse der Studien (anstelle des Gesamtschätzers der Meta-Analyse) berücksichtigt.

(RR [95%-KI]: 0,55 [0,35; 0,85]; p=0,0078), während gemäß der Ergebnisse der Studie CAP-2 kein Unterschied zwischen den Behandlungen besteht (RR [95%-KI]: 2,26 [0,79; 6,46]; p=0,1266).

Des Weiteren liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von RDV-10d hinsichtlich UE mit dem PT Respiratorische Insuffizienz in der Studie ACTT-1 vor (RR [95%-KI]: 0,49 [0,31; 0,77]; p=0,0018). Dieser Behandlungsunterschied zugunsten von RDV spiegelt nicht primär das Nebenwirkungsprofil, sondern die Wirksamkeit von RDV wider: Kommt es bei einer SARS-CoV-2-assoziierten Pneumonie zur Zunahme von Dyspnoe, Hypoxämie und persistierendem Fieber sollte die Progression hin zum Hyperinflammationssyndrom mit potenziell konsekutiven Multiorganversagen und erhöhter Mortalität in Betracht gezogen und eine frühzeitige intensivmedizinische Überwachung und Versorgung initiiert werden [8, 10]. Dieser Vorteil für Patienten der Zulassungspopulation sowie der zudem in der Studie ACTT-1 gezeigte Behandlungsunterschied zugunsten von RDV hinsichtlich SUE mit dem PT Respiratorische Insuffizienz bei Patienten mit schwerer COVID-19 (RR [95%-KI]: 0,58 [0,39; 0,88]; p=0,0093) verdeutlichen, dass durch die antivirale Therapie mit RDV eine Verschlechterung der Symptomatik verhindert, respektive eine Verbesserung der Symptomatik und somit des Gesundheitszustands des Patienten erreicht werden kann.

Für kein weiteres der als patientenrelevant einzustufenden UE, schweren UE oder SUE getrennt nach SOC und PT, zeigt sich ein fazitrelevantes Ergebnis (signifikanter und relevanter Behandlungsunterschied) und damit ein Unterschied zwischen RDV und der zVT. Dies ist insofern von besonderer Relevanz, als dass hier der Vergleich der aktiven Substanz RDV mit einer supportiven Therapie nach Maßgabe des Arztes betrachtet wird, die aufgrund des Fehlens zugelassener Therapieoptionen primär symptomatische Therapieansätze umfasste, die aber vor allem im Wesentlichen genauso auch im RDV-Arm durchgeführt wurde. Somit wurde die Gabe von RDV schlussendlich mit keiner Therapie verglichen, womit das häufigere Auftreten therapieassoziierter UE bei Patienten unter der Behandlung mit RDV naturgemäß erwartbar gewesen wäre. Denn bei einer Behandlung mit einer aktiven Substanz sind generell mehr therapieassoziierte UE zu erwarten als bei Einnahme eines inaktiven Komparators (Placebo bzw. keine Therapie).

Bei einer Behandlungsdauer mit RDV über fünf Tage traten in der ergänzend dargestellten Studie GS5773-A erwartungsgemäß weniger UE auf als bei der 10-tägigen RDV-Behandlung: Bei 39 (24%) RDV-5d-Patienten und bei 59 (35%) RDV-10d-Patienten trat mindestens ein SUE auf. Mindestens ein schweres UE trat bei 55 (34%) RDV-5d-Patienten und bei 72 (43%) RDV-10d-Patienten auf. Die Behandlung brachen acht (5%) Patienten des RDV-5d-Arms und 19 (11%) des RDV-10d-Arms aufgrund von UE ab. Folglich kann davon ausgegangen werden, dass RDV, unabhängig von der Behandlungsdauer, ein gutes Verträglichkeitsprofil aufweist.

Für Erwachsene und Jugendliche (ab einem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer COVID-19 mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr in Form einer Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder einer anderen

nicht-invasiven Beatmung erfordert, steht mit RDV demnach eine nicht nur gut wirksame, sondern auch eine insgesamt gut verträgliche antiviral wirksame Behandlungsoption zur Verfügung.

Für den Endpunkt **UE** ergibt sich insgesamt **ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von RDV.

Gesamtfazit zum Zusatznutzen

Insbesondere in der hier relevanten Population der hospitalisierten Patienten mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr in Form einer Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder einer anderen nicht-invasiven Beatmung benötigen, ist COVID-19 nicht nur eine akut-symptomatisch sehr belastende und mit potenziellen Multiorgan-Folgeschäden assoziierte, sondern vor allem auch eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung. Entsprechend führt eine wirksame antivirale Therapie in der frühen Phase der COVID-19-assoziierten Pneumonie nicht nur zu einer direkten Verbesserung der hochbelastenden Symptomatik und damit des Gesundheitszustands des Patienten bis hin zur Genesung, sondern verhindert auch die klinische Progression zu einer systemischen hyperinflammatorischen Reaktion und deren klinischer Manifestationen wie ARDS mit potenziell notwendiger intensivmedizinischer Betreuung und (nicht-)invasiver Beatmung. Dies ist insofern patientenrelevant, als dass mit zunehmender Progression das Risiko für eine langanhaltende kritische Erkrankung, vor allem aber auch das Mortalitätsrisiko zunimmt. So ist insbesondere die invasive Beatmung auf der Intensivstation mit einer schlechten Prognose und deutlich erhöhter Morbidität und Mortalität verbunden [4, 9, 10, 16].

Als direkt antiviral wirksame Substanz verhindert RDV die Replikation des Virus, wodurch die ursächlich durch das Virus ausgelöste Akutsymptomatik verbessert und die konsekutive Entstehung einer systemischen Hyperinflammation und deren klinischer Manifestationen und Folgeschäden vermieden werden. Der patientenrelevante Nutzen einer antiviralen Therapie mit RDV zeigt sich somit nicht nur in der direkten Verbesserung des Gesundheitszustandes und Genesung des Patienten, sondern insbesondere bei relativ frühzeitigem Einsatz auch in der Verhinderung der klinischen Progression zu schweren Verläufen mit ungünstiger Prognose und erhöhter Mortalität.

Unter der Behandlung mit RDV konnten bei Patienten mit Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr in Form einer Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder einer anderen nicht-invasiven Beatmung erfordert, statistisch signifikante Vorteile für die Endpunkte Mortalität und klinischer Status gezeigt werden:

Hinsichtlich der Mortalität ergab sich ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil von beträchtlichem Ausmaß für die Zulassungspopulation gegenüber der zVT Therapie nach Maßgabe des Arztes. Hervorzuheben sind in diesem Zusammenhang insbesondere die Ergebnisse der Teilpopulation der Patienten in der frühen Phase der COVID-19-assoziierten Pneumonie mit Low-Flow Sauerstofftherapie, die einen erheblichen Mortalitätsvorteil einer frühzeitigen RDV-Therapie belegen. Für den Endpunkt klinischer Status, der den Gesundheitszustand des Patienten direkt widerspiegelt, zeigte sich sowohl hinsichtlich desn

Anteils genesener Patienten als auch des Anteils der Patienten mit Verbesserung des klinischen Status ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von RDV. Ergänzend zum statistisch signifikanten Vorteil bei der Verbesserung des klinischen Status konnte gezeigt werden, dass sich unter RDV-Therapie deutlich weniger Patienten hin zu einer invasiven mechanischen Beatmung oder ECMO verschlechtern. RDV hat somit nicht nur einen signifikanten Einfluss auf den Gesundheitszustand und die Genesung, sondern verhindert darüber hinaus auch effektiv die Progression hin zu einer kritischen COVID-19, die mit der Notwendigkeit einer invasiven mechanischen Beatmung oder ECMO und einer deutlich erhöhten Sterblichkeit verbunden ist. Bestätigt wird die Wirksamkeit von RDV zudem durch den statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von RDV hinsichtlich des PT Respiratorische Insuffizienz[2] – dieser zeigt deutlich, dass durch die antivirale Therapie mit RDV eine Verschlechterung der Symptomatik verhindert werden kann und bestätigt damit die positiven Ergebnisse in den Wirksamkeitsendpunkten. Die gezeigten signifikanten Unterschiede sowohl hinsichtlich der Genesungsrate als auch hinsichtlich der Verbesserung des klinischen Status bedeuten eine für den Patienten hochrelevante Verbesserung der Symptomatik und damit einhergehend auch der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und stellen somit einen bedeutsamen Vorteil für den Patienten dar.

Zusätzlich zu den Mortalitäts- und Wirksamkeitsvorteilen weist die Therapie mit RDV eine ausgezeichnete Sicherheit und Verträglichkeit auf, insbesondere im Hinblick auf eine vorrangig unter respiratorischen Symptomen leidende Patientenpopulation. Für SUE ergab sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von RDV von beträchtlichem Ausmaß. Des Weiteren konnte für Therapieabbrüche aufgrund von UE ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von RDV gezeigt werden. Für die weiteren Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit (schwere UE und UE getrennt nach SOC und PT) zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungen, was das sehr günstige Verträglichkeitsprofil von RDV weiterhin eindrücklich bestätigt.

Zusammengefasst steht für Patienten mit COVID-19 mit einer Pneumonie und Sauerstoffbedarf (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn) mit RDV die erste zugelassene, wirksame und sichere antivirale Behandlungsoption zur Verfügung: RDV erhöht nicht nur nachweisbar die Genesungsrate und verbessert den klinischen Status und damit den Gesundheitszustand des Patienten, sondern verhindert zudem effektiv die Krankheitsprogression und senkt insbesondere auch bei frühem Einsatz nachweislich die Mortalität. Insofern stellt die Zulassung von RDV eine deutliche Verbesserung der therapeutischen Optionen für die relevante Patientenpopulation dar.

Insgesamt wird für das zbAM RDV daher ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-84: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene und Jugendliche (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg)[a] mit COVID-19 mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn)	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
a: Zwar liegen für RDV ausschließlich Daten zu erwachsenen Patienten vor, allerdings ist auf Basis der grundsätzlichen Vergleichbarkeit des Erkrankungsbildes durch die zugrunde liegende virale Ursache von einer Übertragbarkeit der Daten auf die adoleszente Population auszugehen; dies auch basierend auf den Feststellungen der EMA, die die Mindestvoraussetzung für einen Evidenztransfer darstellen. COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[26], Molenberghs 2010[27]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[28]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[29]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention

[26] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[27] Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.
[28] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[29] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gilead Sciences Ireland UC. Produktinformation Veklury® (Remdesivir). Stand der Information: Dezember 2020.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-180. Remdesivir zur Behandlung der COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab einem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Pneumonie mit Bedarf an zusätzlicher Sauerstoffversorgung. 12. August 2020.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 20. November 2020. Stand der Information: 10. März 2021.
4. Robert Koch-Institut. Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19. Stand: 25. Februar 2021. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html#doc13776792bodyText3. [Zugriff am: 02.03.2021]
5. Brockhaus AC, Bender R, Skipka G. Das Peto Odds Ratio als eigenständiges Effektmaß: Herleitung und Anwendbarkeit. GMDS 2015: 60. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e. V. (GMDS). DocAbstr. 012. 2015.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden. Version 6.0. vom 5. November 2020.
7. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. J Heart Lung Transplant. 2020;39(5):405-7.
8. Feldt T, Guggemos W, Heim K, Lübbert C, Mikolajewska A, Niebank M, et al. Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger am Robert Koch-Institut. Hinweise zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19. Stand: 1. März 2021.

9. Feldt T, Karagiannidis C, Mager S, Mikolajewska A, Uhrig A, Witzke O, et al. Erfahrungen im Umgang mit COVID-19-Erkrankten. Hinweise von Klinikern für Kliniker. Wann könnte die Einleitung einer antiviralen Therapie gerechtfertigt werden? 2020.
10. Feldt T, Karagiannidis C, Mager S, Mikolajewska A, Uhrig A, Witzke O, et al. Erfahrungen im Umgang mit COVID-19-Erkrankten. Hinweise von Klinikern für Kliniker. Welche Rolle spielt ein mögliches Hyperinflammationssyndrom bei einer schweren COVID-19-Infektion und können hieraus Konsequenzen für die Therapie gezogen werden? 2020.
11. Ewig S, Hoffken G, Kern WV, Rohde G, Flick H, Krause R, et al. Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Pravention - Update Pneumologie. 2016;70(3):151-200.
12. Mayo Clinic. Patient Care & Health Information – Diseases & Conditions: Pneumonia. 2020. Verfügbar unter: https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/pneumonia/symptoms-causes/syc-20354204. [Zugriff am: 24.02.2021]
13. Wiesner O, Busch M, David S. Therapie schwerer COVID-19-Verlaufe in der Intensivmedizin. Internist (Berl). 2020;61(8):804-12.
14. Kluge S, Janssens U, Welte T, Weber-Carstens S, Schälte G, Spinner CD, et al. Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19. S3-Leitlinie. Stand: 23. Februar 2021.
15. Robert Koch-Institut. Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19). 23.03.2021 – Aktualisierter Stand für Deutschland. 2021.
16. Karagiannidis C, Mostert C, Hentschker C, Voshaar T, Malzahn J, Schillinger G, et al. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. Lancet Respir Med. 2020.
17. Bickenbach J, Dembinski R. Die Intensivmedizin. Kapitel 26: Maschinelle Beatmung und Entwöhnung von der Beatmung. 2015.
18. Carter C, Osborn M, Agagah G, Aedy H, Notter J. COVID-19 disease: invasive ventilation. Clinics in Integrated Care. 2020;1:100004.
19. Koudelka M. Atmung und Sauerstoffmangel. 2020. Verfügbar unter: https://www.minimed.at/medizinische-themen/lunge/atmung-sauerstoffmangel/. [Zugriff am: 25.02.2021]
20. Weng L-J. Impact of the Number of Response Categories and Anchor Labels on Coefficient Alpha and Test-Retest Reliability. Educational and Psychological Measurement. 2004;64(6):956-72.
21. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O, et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. In: Chandler J, McKenzie J, Boutron I, Welch V, (Hrsg.). Cochrane Methods Cochrane Database of Systematic Reviews2015. S. (10 Suppl 1): 25-7.
22. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ. 2003;327(7414):557-60.
23. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas Lopez JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020;324(11):1048-57.
24. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. N Engl J Med. 2020.

25. Thiede JM, Gress AR, Libby SD, Ronayne CE, Matchett WE, Noren B, et al. Immune profiling reveals early disease trajectories associated with COVID-19 mortality: a sub-study from the ACTT-1 trial. J Infect Dis. 2021.
26. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet. 2020;395(10236):1569-78.
27. Shih W, Shen X, Zhang P, Xie T. Remdesivir is Effective for Moderately Severe Patients: A Re-Analysis of the First Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Trial on Remdesivir for Treatment of Severe COVID-19 Patients Conducted in Wuhan City. Open Access Journal of Clinical Trials. 2020;Volume 12:15-21.
28. Anonymous. Erratum: Department of Error (The Lancet (2020) 395(10236) (1569-1578), (S0140673620310229), (10.1016/S0140-6736(20)31022-9)). The Lancet. 2020;395(10238):1694.
29. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. N Engl J Med. 2021.
30. ClinicalTrials.gov. NCT04292730 – Titel: Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants With Moderate Coronavirus Disease (COVID-19) Compared to Standard of Care Treatment. 2021. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04292730. [Zugriff am: 04.02.2021]
31. EU-CTR. 2020-000842-32 – Titel: A Phase 3 Randomized Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants with Moderate COVID-19 Compared to Standard of Care Treatment. 0000. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000842-32. [Zugriff am: 04.02.2021]
32. ICTRP. NCT04292730 – Titel: Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants With Moderate Coronavirus Disease (COVID-19) Compared to Standard of Care Treatment. 2021. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04292730. [Zugriff am: 04.02.1021]
33. ClinicalTrials.gov. NCT04280705 – Titel: Adaptive COVID-19 Treatment Trial (ACTT). 2020. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04280705. [Zugriff am: 04.02.2021]
34. ICTRP. NCT04280705 – Titel: Adaptive COVID-19 Treatment Trial (ACTT). 2021. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04280705. [Zugriff am: 04.02.1021]
35. ClinicalTrials.gov. NCT04257656 – Titel: A Trial of Remdesivir in Adults With Severe COVID-19. 2020. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04257656. [Zugriff am: 04.02.2021]
36. ICTRP. NCT04257656 – Titel: A Trial of Remdesivir in Adults With Severe COVID-19. 2020. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04257656. [Zugriff am: 04.02.1021]
37. ClinicalTrials.gov. NCT04315948 – Titel: Trial of Treatments for COVID-19 in Hospitalized Adults. 2021. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04315948. [Zugriff am: 04.02.2021]

38. EU-CTR. 2020-000936-23 – Titel: Multi-centre, adaptive, randomized trial of the safety and efficacy of treatments of COVID-19 in hospitalized adults. 0000. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000936-23. [Zugriff am: 04.02.2021]
39. ICTRP. ISRCTN83971151 – Titel: Public health emergency SOLIDARITY trial of treatments for COVID-19 infection in hospitalized patients. 2020. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN83971151. [Zugriff am: 04.02.1021]
40. ICTRP. NCT04315948 – Titel: Trial of Treatments for COVID-19 in Hospitalized Adults. 2020. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04315948. [Zugriff am: 04.02.1021]
41. ICTRP. CTRI-2020-04-024773 – Titel: A clinical trial to study the effects of additional treatments for patients hospitalized and receiving treatment due to COVID -19. 2021. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/04/024773. [Zugriff am: 04.02.1021]
42. Gilead Sciences Inc. A Phase 3 Randomized Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants with Moderate COVID-19 Compared to Standard of Care Treatment. Interim 2 (Final Part A) Clinical Study Report. GS-US-540-5774. 2020.
43. Gilead Sciences Inc. A Multicenter, Adaptive, Randomized Blinded Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Investigational Therapeutics for the Treatment of COVID-19 in Hospitalized Adults. Final Clinical Study Report. ACTT-1 (CO-US-540-5776). 2020.
44. Laboratorios Farmacéuticos ROVI SA. Fachinformation Enoxaparin Becat 10.000 IE (100 mg)/1 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand der Information: Dezember 2019.
45. Gilead Sciences Inc. Zusatzdokumente – A Phase 3 Randomized Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants with Moderate COVID-19 Compared to Standard of Care Treatment. Interim 2 (Final Part A) Clinical Study Report. GS-US-540-5774. 2021.
46. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Supplement to: Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. N Engl J Med. 2020.
47. Gilead Sciences Inc. Zusatzdokumente – A Multicenter, Adaptive, Randomized Blinded Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Investigational Therapeutics for the Treatment of COVID-19 in Hospitalized Adults. Final Clinical Study Report. ACTT-1 (CO-US-540-5776). 2020.
48. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Supplement to: Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet. 2020;395(10236):1569-78.
49. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, et al. Supplement to: WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. N Engl J Med. 2021.

50. Gilead Sciences Inc. A Phase 3 Randomized Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS 5734™) in Participants with Severe COVID-19. Interim (Final Part A) Clinical Study Report. GS-US-540-5773. 2020.
51. Gilead Sciences Inc. Zusatzdokumente – A Phase 3 Randomized Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS 5734™) in Participants with Severe COVID-19. Interim (Final Part A) Clinical Study Report. GS-US-540-5773. 2021.
52. World Health Organization. COVID-19 Clinical management: living guidance. 25 January 2021.
53. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. 11 March 2020.
54. World Health Organization. Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). 30 January 2020.
55. Robert Koch-Institut. Risikobewertung zu COVID-19. Stand: 26. Februar 2021. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Risikobewertung.html. [Zugriff am: 02.03.2021]
56. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Risikobewertungsverfahren. Dexamethason: Behandlung von Erwachsenen mit der Coronavirus-Erkrankung 2019 (COVID-19), die eine Atemunterstützung benötigen. 2020. Verfügbar unter: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/a-f/dexamethason.html. [Zugriff am: 13.10.2020]
57. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006;94(4):451-5.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[30]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

[30] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

RDV

Eine bibliografische Literaturrecherche zum zbAM unter der Fragestellung, wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben, wurde durchgeführt. Die Suchstrategien sind in Tabelle 4-85, Tabelle 4-86 und Tabelle 4-87 dargestellt. Die Studien wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Kriterien selektiert. Die Suche wurde für Abschnitt 4.3.1.1.2 durchgeführt.

Datenbankname	EMBASE Classic+EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	4. Februar 2021
Zeitsegment	1947 bis 3. Februar 2021
Suchfilter	Filter für RCT nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [57]

Tabelle 4-85: (Anhang): Ovid: Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis heute: 4. Februar 2021

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1)	exp remdesivir/	2.501
2)	(remdesivir* or RDV* or Veklury* or GS-5734* or GS5734* or GS-441524* or GS441524* or GS-443902* or GS443902*).mp.	2.953
3)	(1809249-37-3 or 1191237-69-0 or 1355149-45-9).rn.	2.114
4)	1 or 2 or 3	2.953
5)	exp Coronavirus infection/ or exp Coronavirus/ or exp SARS coronavirus/ or exp severe acute respiratory syndrome/ or exp virus pneumonia/	44.101
6)	(COVID* or SARS* or Corona* or 2019-nCoV* or nCoV* or a#ut* respirator* syndrom*).mp.	960.007
7)	5 or 6	970.060
8)	4 and 7	2.541
9)	(random* or double-blind*).tw. or placebo*.mp.	1.916.058
10)	8 and 9	292

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	4. Februar 2021
Zeitsegment	1946 bis 1. Februar 2021
Suchfilter	Filter für RCT nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (modifiziert) [57]

Tabelle 4-86: (Anhang): Ovid: Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 bis heute: 4. Februar 2021

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1)	(remdesivir* or RDV* or Veklury* or GS-5734* or GS5734* or GS-441524* or GS441524* or GS-443902* or GS443902*).mp.	1.446
2)	(1809249-37-3 or 1191237-69-0 or 1355149-45-9).mp. or (1809249-37-3 or 1191237-69-0 or 1355149-45-9).rn.	0
3)	1 or 2	1.446
4)	exp Severe Acute Respiratory Syndrome/ or exp SARS Virus/ or exp Coronavirus Infections/ or exp Pneumonia, Viral/ or exp Coronavirus/	61.098
5)	(COVID* or SARS* or Corona* or 2019-nCoV* or nCoV* or a#ut* respirator* syndrom*).mp.	678.143
6)	4 or 5	685.087
7)	3 and 6	1.152
8)	randomi#ed controlled trial.pt. or randomi#ed.mp. or placebo.mp.	983.021
9)	7 and 8	157

Datenbankname	Cochrane EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	4. Februar 2021
Zeitsegment	Dezember 2020
Suchfilter	kein Filter

Tabelle 4-87: (Anhang): Ovid: Suchstrategie Cochrane 1991 bis heute: 4. Februar 2021

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1)	(remdesivir* or RDV* or Veklury* or GS-5734* or GS5734* or GS-441524* or GS441524* or GS-443902* or GS443902*).mp.	122
2)	(1809249-37-3 or 1191237-69-0 or 1355149-45-9).mp.	1
3)	1 or 2	122
4)	exp Severe Acute Respiratory Syndrome/ or exp SARS Virus/ or exp Coronavirus Infections/ or exp Pneumonia, Viral/ or exp Coronavirus/	620
5)	(COVID* or SARS* or Corona* or 2019-nCoV* or nCoV* or a#ut* respirator* syndrom*).mp.	69.159
6)	4 or 5	69.208
7)	3 and 6	98

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Suche nach registrierten Studien mit dem zbAM RDV erfolgte anhand spezifischer Stichwörter. Die Studien wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Kriterien selektiert. Die Suche in dem Portal clinicaltrials.gov wurde über die Advanced Search-Funktion durchgeführt.

RDV

Die Suche wurde für Abschnitt 4.3.1.1.3 durchgeführt.

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	4. Februar 2021
Suchstrategie	All Studies [Recruitment] AND Remdesivir OR RDV OR GS-5734 OR GS-441524 OR Veklury
Treffer	68

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	4. Februar 2021
Suchstrategie	Remdesivir OR RDV OR (GS-5734) OR (1809249-37-3) OR Veklury [search query]
Treffer	19

Studienregister	WHO-ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	4. Februar 2021
Suchstrategie	Remdesivir OR RDV OR GS-5734 OR 1809249-37-3 OR Veklury [Intervention]
Treffer	122 Treffer aus 82 Studien

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-88 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B	Ausgeschlossene Registereinträge (Anhang 4-D)	Eingeschlossene Registereinträge (Tabelle 4-5)
Clinicaltrials.gov	68	(Laufende Nr. 1-64)	4
EU-CTR	19	(Laufende Nr. 65-81)	2
WHO-ICTRP	82	(Laufende Nr. 82-157)	6
Summe	Σ=169	Σ=157	Σ=12

Tabelle 4-89 (Anhang): Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
Clinicaltrials.gov			
1)	NCT02818582	GS-5734 to Assess the Antiviral Activity, Longer-Term Clearance of Ebola Virus, and Safety in Male Ebola Survivors With Evidence of Ebola Virus Persistence in Semen. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02818582	A1 Falsche Population
2)	NCT03020134	Pharmacokinetics and Safety of Ravidasvir and Danoprevir/r in Healthy Volunteers China. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03020134	A2 Falsche Intervention
3)	NCT03288636	Pharmacokinetics and Safety of ASC16 Tablets in Healthy Volunteers in China. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03288636	A2 Falsche Intervention
4)	NCT03511118	Pharmacokinetics and Safety of Commonly Used Drugs in Lactating Women and Breastfed Infants. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03511118	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
5)	NCT03602300	A Phase 1 Bioequivalence Study of a Test Tablet Formulation of Ravidasvir With the Reference Tablet Formulation of Ravidasvir Study. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03602300	A2 Falsche Intervention
6)	NCT03719586	Investigational Therapeutics for the Treatment of People With Ebola Virus Disease. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03719586	A1 Falsche Population
7)	NCT04252664	A Trial of Remdesivir in Adults With Mild and Moderate COVID-19. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04252664	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
8)	NCT04278404	Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety Profile of Understudied Drugs Administered to Children Per Standard of Care (POPS). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04278404	A5 Keine RCT
9)	NCT04292899	Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants With Severe Coronavirus Disease (COVID-19). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04292899	A5 Keine RCT
10)	NCT04302766	Expanded Access Remdesivir (RDV; GS-5734™). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04302766	A5 Keine RCT
11)	NCT04314817	Adverse Events Related to Treatments Used Against Coronavirus Disease 2019. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04314817	A5 Keine RCT
12)	NCT04321616	The Efficacy of Different Anti-viral Drugs in COVID 19 Infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04321616	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
13)	NCT04323761	Expanded Access Treatment Protocol: Remdesivir (RDV; GS-5734) for the Treatment of SARS-CoV2 (CoV) Infection (COVID-19). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04323761	A5 Keine RCT
14)	NCT04330690	Treatments for COVID-19: Canadian Arm of the SOLIDARITY Trial. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04330690	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
15)	NCT04345419	Remdesivir vs Chloroquine in Coronavirus Disease. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04345419	A3 Falsche Vergleichs-therapie
16)	NCT04349410	The Fleming [FMTVDM] Directed CoVid-19 Treatment Protocol. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04349410	A3 Falsche Vergleichs-therapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
17)	NCT04351152	Phase 3 Study to Evaluate Efficacy and Safety of Lenzilumab in Patients With COVID-19. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04351152	A2 Falsche Intervention
18)	NCT04351503	A Systems Approach to Predict the Outcome of SARS-CoV-2 in the Population of a City; COVID-19. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04351503	A5 Keine RCT
19)	NCT04351724	Austrian CoronaVirus Adaptive Clinical Trial (COVID-19). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04351724	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
20)	NCT04358523	A Study of the Relative Bioavailability of ASC18 Tablets vs Reference Tablets in Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04358523	A2 Falsche Intervention
21)	NCT04359667	Serum IL-6 and Soluble IL-6 Receptor in Severe COVID-19 Pneumonia Treated With Tocilizumab. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04359667	A5 Keine RCT
22)	NCT04365725	Multicenter, Retrospective Study of the Effects of Remdesivir in the Treatment of Severe Covid-19 Infections. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04365725	A5 Keine RCT
23)	NCT04374071	Early Short Course Corticosteroids in COVID-19. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04374071	A5 Keine RCT
24)	NCT04385719	Drug-drug Interactions Between Remdesivir and Commonly Used Antiretroviral Therapy. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04385719	A1 Falsche Population
25)	NCT04386447	Phase II RCT to Assess Efficacy of Intravenous Administration of Oxytocin in Patients Affected by COVID-19. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04386447	A2 Falsche Intervention
26)	NCT04395170	Convalescent Plasma (PC) and Human Intravenous Anti-COVID-19 Immunoglobulin (IV Anti COVID-19 IgG) in Patients Hospitalized for COVID-19.. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04395170	A2 Falsche Intervention
27)	NCT04401410	Anti-SARS Cov-2 T Cell Infusions for COVID 19. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04401410	A3 Falsche Vergleichs-therapie
28)	NCT04401579	Adaptive COVID-19 Treatment Trial 2 (ACTT-2). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04401579	A3 Falsche Vergleichs-therapie
29)	NCT04404608	Etiology of Lymphopenia in Covid19 Infection. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04404608	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
30)	NCT04409262	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Remdesivir Plus Tocilizumab Compared With Remdesivir Plus Placebo in Hospitalized Participants With Severe COVID-19 Pneumonia. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04409262	A3 Falsche Vergleichs-therapie
31)	NCT04410354	Study of Merimepodib in Combination With Remdesivir in Adult Patients With Advanced COVID-19. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04410354	A3 Falsche Vergleichs-therapie
32)	NCT04431453	Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of Remdesivir (GS-5734™) in Participants From Birth to < 18 Years of Age With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04431453	A5 Keine RCT
33)	NCT04480333	Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Inhaled Nanoparticle Formulation of Remdesivir (GS-5734) and NA-831. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04480333	A1 Falsche Population
34)	NCT04488081	I-SPY COVID-19 TRIAL: An Adaptive Platform Trial for Critically Ill Patients. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04488081	A3 Falsche Vergleichs-therapie
35)	NCT04492475	Adaptive COVID-19 Treatment Trial 3 (ACTT-3). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04492475	A3 Falsche Vergleichs-therapie
36)	NCT04492501	Investigational Treatments for COVID-19 in Tertiary Care Hospital of Pakistan. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04492501	A5 Keine RCT
37)	NCT04501952	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Remdesivir (GS-5734™) Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in an Outpatient Setting. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04501952	A1 Falsche Population
38)	NCT04501978	ACTIV-3: Therapeutics for Inpatients With COVID-19. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04501978	A3 Falsche Vergleichs-therapie
39)	NCT04539262	Study in Participants With Early Stage Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Remdesivir Administered by Inhalation. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04539262	A1 Falsche Population
40)	NCT04546581	Inpatient Treatment With Anti-Coronavirus Immunoglobulin (ITAC). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04546581	A3 Falsche Vergleichs-therapie
41)	NCT04560231	Remdesivir in COVID-19 Lahore General Hospital. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04560231	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
42)	NCT04570982	Clinical Protocol for Convalescent Plasma and Remdesivir Therapy in Nepal. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04570982	A5 Keine RCT
43)	NCT04575064	An International Randomized Trial of Additional Treatments for COVID-19 in Hospitalized Patients Who Are All Receiving the Local Standard of Care - WHO-SOLIDARITY-GERMANY. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04575064	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
44)	NCT04582266	PK and Safety of Remdesivir for Treatment of COVID-19 in Pregnant and Non-Pregnant Women in the US. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04582266	A5 Keine RCT
45)	NCT04583956	ACTIV-5 / Big Effect Trial (BET-A) for the Treatment of COVID-19. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04583956	A3 Falsche Vergleichs-therapie
46)	NCT04583969	ACTIV-5 / Big Effect Trial (BET-B) for the Treatment of COVID-19. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04583969	A3 Falsche Vergleichs-therapie
47)	NCT04593940	Immune Modulators for Treating COVID-19. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04593940	A3 Falsche Vergleichs-therapie
48)	NCT04596839	Antiviral Activity and Safety of Remdesivir in Bangladeshi Patients With Severe Coronavirus Disease (COVID-19). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04596839	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
49)	NCT04610541	REMdesivir-HU Clinical Study and Severe Covid-19 Patients. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04610541	A5 Keine RCT
50)	NCT04611243	Lung Function, Exercise Capacity, and Serology Responses in Patients With COVID-19. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04611243	A5 Keine RCT
51)	NCT04640168	Adaptive COVID-19 Treatment Trial 4 (ACTT-4). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04640168	A3 Falsche Vergleichs-therapie
52)	NCT04647669	World Health Organization (WHO) COVID-19 Solidarity Trial for COVID-19 Treatments. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04647669	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
53)	NCT04647695	IFN-beta 1b and Remdesivir for COVID19. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04647695	A3 Falsche Vergleichs-therapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
54)	NCT04669990	Remdesivir and Convalescent Plasma Therapy for Treatment of COVID-19 Infection in Nepal : A Registry Study. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04669990	A5 Keine RCT
55)	NCT04672564	Study to Evaluate Safety and Efficacy of Carrimycin for Treatment of Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hospitalized Patients. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04672564	A2 Falsche Intervention
56)	NCT04675086	Aralast NP With Antiviral Treatment and Standard of Care Versus Antiviral Treatment With Standard of Care in Hospitalized Patients With Pneumonia and COVID-19 Infection. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04675086	A3 Falsche Vergleichs-therapie
57)	NCT04678739	Efficacy and Safety of Remdesivir and Tociluzumab for the Management of Severe COVID-19: A Randomized Controlled Trial. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04678739	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
58)	NCT04681040	Risk Stratification of COVID-19 Using Urine Biomarkers. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04681040	A5 Keine RCT
59)	NCT04690920	Theranostic Implication of Complementary Medicines Against Interleukin Receptors and Gp-130 Proteins. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04690920	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
60)	NCT04693026	Efficacy of Ramdicivir and Baricitinib for the Treatment of Severe COVID 19 Patients. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04693026	A3 Falsche Vergleichs-therapie
61)	NCT04694612	Efficacy of Favipiravir in Treatment of Mild & Moderate COVID-19 Infection in Nepal. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04694612	A3 Falsche Vergleichs-therapie
62)	NCT04713176	Efficacy and Safety of DWJ1248 With Remdesivir in Severe COVID-19 Patients. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04713176	A3 Falsche Vergleichs-therapie
63)	NCT04727775	Antiviral Drugs on the Treatment of SARS-CoV-2. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04727775	A5 Keine RCT
64)	NCT04728880	Remdesivir in Adults With Covid-19: Mansoura University Hospital Experience. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04728880	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
EU-CTR			
65)	2020-000841-15	A Phase 3 Randomized Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants with Severe COVID-19. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000841-15	A5 Keine RCT
66)	2020-000982-18	The NOR Solidarity multicenter trial on the efficacy of different anti-viral drugs in SARS-CoV-2 infected patients (COVID-19).. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000982-18	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
67)	2020-001052-18	A Multicenter, Adaptive, Randomised Blinded Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Investigational Therapeutics for the Treatment of COVID-19 in Hospitalized Adults - Version for European U [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001052-18	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
68)	2020-001302-30	A multicenter, randomized, active controlled, open label, platform trial on the efficacy and safety of experimental therapeutics for patients with COVID-19 (caused by infection with severe acute re [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001302-30	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
69)	2020-001366-11	An international randomised trial of additional treatments for COVID-19 in hospitalised patients who are all receiving the local standard of care. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001366-11	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
70)	2020-001453-49	Expanded Access Treatment Protocol: Remdesivir (RDV;GS-5734) for the Treatment of SARS-CoV2 (CoV) Infection-COVID-19. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001453-49	A5 Keine RCT
71)	2020-001457-43	Dexamethasone and oxygen support strategies in ICU patients with Covid-19 pneumonia. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001457-43	A2 Falsche Intervention
72)	2020-001549-38	An international randomized trial of additional treatments for COVID-19 in hospitalized patients who are all receiving the local standard of care - WHO-SOLIDARITY-GERMANY. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001549-38	A7 Ungeeigneter Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
73)	2020-001784-88	WHO SOLIDARITY Finland: The multicenter trial on the efficacy of different anti-viral drugs in SARS-CoV-2 infected patients (COVID-19). Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001784-88	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
74)	2020-001803-17	A Phase 2/3 Single-Arm, Open-Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of Remdesivir (GS-5734™) in Participants from Birth to < 18 Years of Age with COVID-19. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001803-17	A5 Keine RCT
75)	2020-002060-31	An international randomised trial of additional treatments for COVID-19 in hospitalised patients who are all receiving the local standard of care. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002060-31	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
76)	2020-002542-16	An International Multicenter, Adaptive, Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of the Safety, Tolerability and Efficacy of Anti-Coronavirus Hyperimmune Intravenous Immunoglobulin for the [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002542-16	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
77)	2020-003278-37	A Multicenter, Adaptive, Randomized, Blinded Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Investigational Therapeutics for Hospitalized Patients with COVID-19. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003278-37	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
78)	2020-003510-12	A Phase 3 Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Remdesivir (GS-5734™) Treatment of COVID-19 in an Outpatient Setting. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003510-12	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
79)	2020-004695-18	Reconvalescent plasma/Camostat mesylate early in Sars-CoV-2 Q-PCR positive high risk individuals. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004695-18	A2 Falsche Intervention
80)	2020-004928-42	Open-label study to assess the safety of REMdesivir-HU as Eligible Novel therapY for moderate and severe Covid-19 patients. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004928-42	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
81)	2020-005919-51	A phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter study on the efficacy and safety of Reparixin in the treatment of hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia.. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 04.02.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005919-51	A2 Falsche Intervention
WHO-ICTRP			
82)	ACTRN12620000037909	A Phase 1, Open-Label, Four-Period, Two-Sequence, Two-Treatment, Single Dose, Randomized, Crossover Bioequivalence Study of a Test Tablet Formulation of Ravidasvir with the Reference Tablet Formulation of Ravidasvir in Healthy Adult Volunteers Under Fasting Conditions. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12620000037909	A2 Falsche Intervention
83)	ACTRN12620001048976	A Phase 1 Open-Label, Parallel-Group, Single-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Remdesivir and Metabolites in Participants with Normal Renal Function and Renal Impairment. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12620001048976	A5 Keine RCT
84)	CTRI/2020/10/028487	To Study the safety of Remdesivir in COVID-19 Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/10/028487	A5 Keine RCT
85)	CTRI/2020/10/028657	Remdesivir effect in the treatment of corona. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/10/028657	A5 Keine RCT
86)	CTRI/2020/11/029266	Response of patients and chest x-ray improvement after Remdesivir. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/11/029266	A5 Keine RCT
87)	CTRI/2020/12/029615	Remdesivir plus Tocilizumab efficacy trial in moderate to severe COVID-19 patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/12/029615	A3 Falsche Vergleichs-therapie
88)	CTRI/2020/12/030046	safety of remdesivir use in patients with impaired kidney function and covid 19 infection. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/12/030046	A5 Keine RCT
89)	CTRI/2021/01/030341	The outcome of Remdesivir and Tocilizumab in COVID 19. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/01/030341	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
90)	CTRI/2021/01/030385	To study whether Remdesivir (an antiviral, used for the treatment of COVID - 19) is effective in COVID 19 patients with respect to complications of the disease or death. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/01/030385	A5 Keine RCT
91)	CTRI/2021/01/030433	A retrospective analysis to study the Effectiveness and Safety profile of Remdesivir therapy in patients who diagnosed with COVID-19. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/01/030433	A5 Keine RCT
92)	EUCTR2020-000936-23-FR	Multi-centre, adaptive, randomized trial of the safety and efficacy of treatments of COVID-19 in hospitalized adults - DisCoVeRy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000936-23-FR	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
93)	EUCTR2020-000936-23-PT	Safety and efficacy of treatments of COVID-19 in hospitalized adults (Discovery). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000936-23-PT	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
94)	EUCTR2020-000982-18-NO	A clinical study to evaluate the efficacy of different anti-viral drugs in SARS-CoV-2 infected patients (COVID-19). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000982-18-NO	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
95)	EUCTR2020-000982-18-SE	A clinical study to evaluate the efficacy of different anti-viral drugs in SARS-CoV-2 infected patients (COVID-19). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000982-18-SE	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
96)	EUCTR2020-001302-30-AT	A multicenter, randomized, active controlled, open label, platform trial on the efficacy and safety of experimental therapeutics for patients with a lung disease caused by coronavirus infection ACOVACT (Austrian CoronaVirus Adaptive Clinical Trial). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001302-30-AT	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
97)	EUCTR2020-001366-11-ES	An international randomised trial of additional treatments for COVID-19 in hospitalised patients who are all receiving the local standard of care. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001366-11-ES	A7 Ungeeigneter Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
98)	EUCTR2020-001366-11-IE	An international randomised trial of additional treatments for COVID-19 in hospitalised patients who are all receiving the local standard of care. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001366-11-IE	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
99)	EUCTR2020-001366-11-IT	An international randomised trial of additional treatments for COVID-19 in hospitalised patients who are all receiving the local standard of care. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001366-11-IT	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
100)	EUCTR2020-001549-38-DE	An international randomized trial of additional treatments for COVID-19 in hospitalized patients who are all receiving the local standard of care - WHO-SOLIDARITY-GERMANY. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001549-38-DE	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
101)	EUCTR2020-001784-88-FI	A clinical study to evaluate the efficacy of different anti-viral drugs in SARS-CoV-2 infected patients (COVID-19). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001784-88-FI	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
102)	EUCTR2020-001803-17-GB	Phase 2/3 study of Remdesivir in patients from birth to <18 years old with COVID-19. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001803-17-GB	A5 Keine RCT
103)	EUCTR2020-002060-31-CZ	An international randomised trial of additional treatments for COVID-19 in hospitalised patients who are all receiving the local standard of care. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002060-31-CZ	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
104)	EUCTR2020-004928-42-HU	Clinical trail of remdesivir in Covid-19 patinets. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004928-42-HU	A5 Keine RCT
105)	IRCT20171122037571N2	Remdesivir in treatment of COVID-19. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20171122037571N2	A5 Keine RCT
106)	IRCT20180513039641N2	Determination of dandelion capsule on patient with Covid-19 virus. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180513039641N2	A3 Falsche Vergleichs-therapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
107)	IRCT20200404046937N5	Effect of remdesivir in COVID-19. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20200404046937N5	A5 Keine RCT
108)	IRCT20200405046953N1	Comparison of therapies for COVID-19. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20200405046953N1	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
109)	ISRCTN11970082	Effect of the drug indomethacin in the treatment of COVID-19 patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN11970082	A5 Keine RCT
110)	ISRCTN13035264	Adaptive COVID-19 treatment trial in the EU & UK. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN13035264	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
111)	JPRN-jRCT2031190264	A Multicenter, Adaptive, Randomized Blinded Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Investigational Therapeutics for the Treatment of COVID-19 in Hospitalized Adults. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031190264	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
112)	JPRN-jRCT2031200035	A Multicenter, Adaptive, Randomized Blinded Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Investigational Therapeutics for the Treatment of COVID-19 in Hospitalized Adults. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031200035	A3 Falsche Vergleichs-therapie
113)	JPRN-jRCT2031200092	A Multicenter, Adaptive, Randomized Blinded Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Investigational Therapeutics for the Treatment of COVID-19 in Hospitalized Adults. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031200092	A3 Falsche Vergleichs-therapie
114)	JPRN-jRCT2031200174	An International Multicenter, Adaptive, Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of the Safety, Tolerability and Efficacy of Anti-Coronavirus Hyperimmune Intravenous Immunoglobulin for the Treatment of Adult Hospitalized Patients at Onset of Clinical Progression of COVID-19. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031200174	A3 Falsche Vergleichs-therapie
115)	LBCTR2020043495	An international randomised trial of additional treatments for COVID-19 in hospitalised patients who are all receiving the local standard of care. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=LBCTR2020043495	A7 Ungeeigneter Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
116)	NCT02818582	GS-5734 to Assess the Antiviral Activity, Longer-Term Clearance of Ebola Virus, and Safety in Male Ebola Survivors With Evidence of Ebola Virus Persistence in Semen. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02818582	A1 Falsche Population
117)	NCT02961426	Strategic Transformation of the Market of HCV Treatments. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02961426	A1 Falsche Population
118)	NCT03511118	Pharmacokinetics and Safety of Commonly Used Drugs in Lactating Women and Breastfed Infants. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03511118	A5 Keine RCT
119)	NCT03602300	A Phase 1 Bioequivalence Study of a Test Tablet Formulation of Ravidasvir With the Reference Tablet Formulation of Ravidasvir Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03602300	A2 Falsche Intervention
120)	NCT03719586	Investigational Therapeutics for the Treatment of People With Ebola Virus Disease. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03719586	A1 Falsche Population
121)	NCT04252664	A Trial of Remdesivir in Adults With Mild and Moderate COVID-19. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04252664	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
122)	NCT04292899	Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants With Severe Coronavirus Disease (COVID-19). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04292899	A5 Keine RCT
123)	NCT04302766	Expanded Access Remdesivir (RDV; GS-5734™). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04302766	A5 Keine RCT
124)	NCT04321616	The Efficacy of Different Anti-viral Drugs in COVID 19 Infected Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04321616	A7 Ungeeigneter Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
125)	NCT04323761	Expanded Access Treatment Protocol: Remdesivir (RDV; GS-5734) for the Treatment of SARS-CoV2 (CoV) Infection (COVID-19). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04323761	A5 Keine RCT
126)	NCT04330690	Treatments for COVID-19: Canadian Arm of the SOLIDARITY Trial. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04330690	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
127)	NCT04345419	Remdesivir vs Chloroquine in Coronavirus Disease. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04345419	A3 Falsche Vergleichs-therapie
128)	NCT04349410	The Fleming [FMTVDM] Directed CoVid-19 Treatment Protocol. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04349410	A3 Falsche Vergleichs-therapie
129)	NCT04358523	A Study of the Relative Bioavailability of ASC18 Tablets vs Reference Tablets in Healthy Volunteers. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04358523	A2 Falsche Intervention
130)	NCT04365725	Multicenter, Retrospective Study of the Effects of Remdesivir in the Treatment of Severe Covid-19 Infections. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04365725	A5 Keine RCT
131)	NCT04385719	Drug-drug Interactions Between Remdesivir and Commonly Used Antiretroviral Therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04385719	A1 Falsche Population
132)	NCT04409262	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Remdesivir Plus Tocilizumab Compared With Remdesivir Plus Placebo in Hospitalized Participants With Severe COVID-19 Pneumonia. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04409262	A3 Falsche Vergleichs-therapie
133)	NCT04410354	Study of Merimepodib in Combination With Remdesivir in Adult Patients With Advanced COVID-19. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04410354	A3 Falsche Vergleichs-therapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
134)	NCT04431453	Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of Remdesivir (GS-5734™) in Participants From Birth to < 18 Years of Age With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04431453	A5 Keine RCT
135)	NCT04480333	Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Inhaled Nanoparticle Formulation of Remdesivir (GS-5734) and NA-831. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04480333	A1 Falsche Population
136)	NCT04488081	I-SPY COVID-19 TRIAL: An Adaptive Platform Trial for Critically Ill Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04488081	A3 Falsche Vergleichs-therapie
137)	NCT04492475	Adaptive COVID-19 Treatment Trial 3 (ACTT-3). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04492475	A3 Falsche Vergleichs-therapie
138)	NCT04492501	Investigational Treatments for COVID-19 in Tertiary Care Hospital of Pakistan. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04492501	A5 Keine RCT
139)	NCT04501952	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Remdesivir (GS-5734™) Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in an Outpatient Setting. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04501952	A1 Falsche Population
140)	NCT04501978	ACTIV-3: Therapeutics for Inpatients With COVID-19. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04501978	A3 Falsche Vergleichs-therapie
141)	NCT04539262	Study in Participants With Early Stage Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Remdesivir Administered by Inhalation. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04539262	A1 Falsche Population
142)	NCT04546581	Inpatient Treatment With Anti-Coronavirus Immunoglobulin (ITAC). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04546581	A3 Falsche Vergleichs-therapie
143)	NCT04560231	Remdesivir in COVID-19 Lahore General Hospital. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04560231	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
144)	NCT04570982	Clinical Protocol for Convalescent Plasma and Remdesivir Therapy in Nepal. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04570982	A5 Keine RCT
145)	NCT04582266	PK and Safety of Remdesivir for Treatment of COVID-19 in Pregnant and Non-Pregnant Women in the US. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04582266	A5 Keine RCT
146)	NCT04583956	ACTIV-5 / Big Effect Trial (BET-A) for the Treatment of COVID-19. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04583956	A3 Falsche Vergleichs-therapie
147)	NCT04583969	ACTIV-5 / Big Effect Trial (BET-B) for the Treatment of COVID-19. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04583969	A3 Falsche Vergleichs-therapie
148)	NCT04593940	Immune Modulators for Treating COVID-19. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04593940	A3 Falsche Vergleichs-therapie
149)	NCT04596839	Antiviral Activity and Safety of Remdesivir in Bangladeshi Patients With Severe Coronavirus Disease (COVID-19). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04596839	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
150)	NCT04610541	REMdesivir-HU Clinical Study and Severe Covid-19 Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04610541	A5 Keine RCT
151)	NCT04640168	Adaptive COVID-19 Treatment Trial 4 (ACTT-4). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04640168	A3 Falsche Vergleichs-therapie
152)	NCT04647669	WHO COVID-19 Solidarity Trial for COVID-19 Treatments. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04647669	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
153)	NCT04647695	IFN-beta 1b and Remdesivir for COVID19. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04647695	A3 Falsche Vergleichs-therapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
154)	NCT04678739	Efficacy and Safety of Remdesivir and Tociluzumab for the Management of Severe COVID-19: A Randomized Controlled Trial. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04678739	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
155)	NCT04713176	Efficacy and Safety of DWJ1248 With Remdesivir in Severe COVID-19 Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04713176	A3 Falsche Vergleichs-therapie
156)	NCT04727775	Antiviral Drugs on the Treatment of SARS-CoV-2. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04727775	A5 Keine RCT
157)	NCT04728880	Remdesivir in Adults With Covid-19: Mansoura University Hospital Experience. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.02.1021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04728880	A5 Keine RCT

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-90 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-90 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-90 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GS5774-A

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Primäres Ziel** Bewertung der Wirksamkeit von RDV in zwei verschiedenen Dosierungsschemata im Vergleich zu SoC anhand des klinischen Status, bewertet mittels 7-Punkte-Ordinalskala nach elf Tagen **Sekundäres Ziel** Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von RDV im Vergleich zu SoC **Hypothese** Es wird die Nullhypothese getestet, ob die Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung auf der Ordinalskala für die RDV- und SOC-Behandlungsgruppen gleich ist (d. h. OR=1)
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase III, randomisiert, unverblindet, multizentrisch, kontrolliert, parallel; Zuteilungsverhältnis: 1:1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/ Ausschlusskriterien), mit Begründung	Zusammenfassung der zwei Änderungen des ursprünglichen Protokolls vom 24. Februar 2020: Amendment 1.0 vom 15. März 2020 • Anpassung des primären Endpunkts zur Gewährleistung robusterer Analysen • Erweiterung der Anzahl an teilnehmenden Zentren und Patienten, um den dringenden Bedarf zu decken • Aufteilung der Rekrutierung in zwei Teile: Part A und Part B • Einschluss einer Erweiterungsbehandlungsgruppe während der Rekrutierung • Klarstellung von Ein- und Ausschlusskriterien • Hinzunahme relevanter Parameter und der Dosierung für adoleszente Patienten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Überarbeitung der statistischen Methoden und Analysen aufgrund der Änderung von Endpunkten und des Studiendesigns • Klarstellung der Anforderungen für Sauerstoffgabe Amendment 2.0 vom 29. April 2020 • Erweiterung der Anzahl der teilnehmenden Zentren weltweit • Überarbeitung des Abschnitts zur Dosierung bei pädiatrischen Patienten • Klarstellung der Ausschlusskriterien • Klarstellung nicht zulässiger Begleitmedikationen während der Studie und Überarbeitung des Zeitfenster zur Bewertung von Begleitmedikationen • Hinzunahme weiterer Anleitungen zum PK-Assessment und der Erhebungszeitpunkte • Hinzunahme weiterer Anleitungen zur virologischen Testung • Klarstellung der Beurteilungsrichtlinien für Laboranomalien • Überarbeitung des Abschnitts zu weiteren Endpunkten und geplanten Analysen • Einarbeitung der Änderungen des letzten administrativen Amendments (V3)
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	**<u>Einschlusskriterien</u>** • Bereit und in der Lage, eine schriftliche Einwilligungserklärung zu geben (Patienten im Alter von ≥18 Jahren) oder einer Einwilligungserklärung zuzustimmen (Patienten im Alter von ≥12 Jahren und <18 Jahren) vor Beginn des Studienprozederes. Für Patienten im Alter von ≥12 Jahren und <18 Jahren muss ein Elternteil oder ein legaler Vertreter die schriftliche Einwilligungserklärung vor Beginn des Studienprozedere geben • Alter ≥18 Jahre oder ≥12 Jahre und <18 Jahre mit einem Körpergewicht von ≥40 kg (sofern dies gemäß örtlichem Gesetz zugelassen und auf nationaler Ebene sowie vom zuständigen IRB oder einem IEC genehmigt wurde) • Durch PCR-Test, weniger als vier Tage vor Randomisierung, bestätigte SARS-CoV-2-Infektion • Momentane Hospitalisierung und Notwendigkeit medizinischer Versorgung aufgrund von COVID-19 • SpO_2 >94% bei Raumluft zum Zeitpunkt des Screenings • Radiologische Nachweis von Lungeninfiltraten • Männer und gebärfähige Frauen müssen zustimmen, eine im Protokoll spezifizierte Verhütungsmethode während heterosexueller Aktivitäten zu verwenden

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Ausschlusskriterien • Teilnahme an einer anderen klinischen Studie zur Untersuchung eines Wirkstoffs für die Behandlung der COVID-19 • Gleichzeitige oder geplante gleichzeitige Behandlung mit einem Wirkstoff mit tatsächlicher oder möglicher direkter antiviraler Aktivität gegen SARS-CoV-2 • Notwendigkeit für mechanische Beatmung zum Zeitpunkt des Screening • ALT oder AST >5 x ULN (falls aufgrund lokaler Praktiken ausschließlich ALT routinemäßig gemessen wird, wird das Kriterium allein auf Basis von ALT bewertet) • eGFR <50 mL/min gemäß Cockcroft-Gault Formel bei Patienten im Alter von ≥18 Jahren und gemäß Schwartz Formel bei Patienten im Alter von <18 Jahren • Positiver Schwangerschaftstest • Stillende Frauen • Bekannte Hypersensitivität gegenüber der Studienbehandlung, den Metaboliten oder Hilfsstoffen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	105 Studienzentren in 12 Ländern; Deutschland (6), Frankreich (3), Hongkong (2), Italien (11), Korea (3), Niederlande (1), Singapur (3), Spanien (9), Schweiz (3), Taiwan (3), UK (8), USA (53)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	RDV-5d: Fortführung von SoC in Kombination mit RDV 200 mg i.v. an Tag 1, gefolgt von RDV 100 mg i.v. an Tag 2 bis Tag 5 RDV-10d: Fortführung von SoC in Kombination mit RDV 200 mg i.v. an Tag 1, gefolgt von RDV 100 mg i.v. an Tag 2 bis Tag 10 SoC: Fortführung von SoC
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäres Zielkriterium** Untersuchung der Wirksamkeit von RDV in zwei verschiedenen Dosierungsschemata im Vergleich zu SoC anhand des klinischen Status bewertet mittels 7-Punkte-Ordinalskala an Tag 11 **Sekundäres Zielkriterium** Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von RDV im Vergleich zu SoC
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Basierend auf einer angenommen Verteilung der 7-Punkte-Ordinalskala an Tag 11 in der SoC-Gruppe wird mit einer Gesamtzahl von 600 Patienten (200 Patienten je Behandlungsgruppe) eine Power von >85% erreicht,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		um unter Verwendung eines zweiseitigen Signifikanzniveaus von 0,05 ein OR von 1,8 für den Vergleich jeder RDV-Gruppe (n=200) gegen die SoC-Gruppe (n=200) zu zeigen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Regelmäßiger Review hinsichtlich Studienfortschritt, Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten durch ein IDMC
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	IWRS
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Stratifizierung der Randomisierung
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zuteilung einer individuellen Patientennummer und Randomisierung mittels IWRS
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	IWRS durch Signant Health (USA)
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/ oder b) diejenigen, die die Intervention/ Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Nein b) Nein c) Nein Es handelt sich um eine offene Studie.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Populationen** FAS: alle Patienten, die in Part A randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben (sofern sie auf eine Behandlung mit RDV randomisiert wurden); primäres Analyse-Set für Wirksamkeits-Analysen, die Analyse erfolgt entsprechend der durch die Randomisierung zugewiesenen Behandlungsgruppe Safety-Analyse-Set: alle Patienten, die in Part A randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben (sofern sie auf eine Behandlung mit RDV randomisiert wurden); primäres Analyse-Set für Sicherheits-Analysen, die Analyse

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		erfolgt entsprechend der ersten tatsächlich erhaltenen Behandlung **Fehlende Werte** Keine Imputation fehlender Werte **Demografie und Baseline-Charakteristika** • Zusammenfassung mittels deskriptiver Statistiken • Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test (bei kategorialen Daten) bzw. zweiseitigem Kruskal-Wallis-Test (bei kontinuierlichen Daten) **Wirksamkeitsanalysen** Primärer Endpunkt: klinischer Status bewertet mittels 7-Punkte-Ordinalskala an Tag 11 7-Punkte-Ordinalskala zur Bewertung des klinischen Status an einem bestimmten Studientag: • Kategorie 1=Tod • Kategorie 2=hospitalisiert, invasiv mechanisch beatmet oder erhält ECMO • Kategorie 3=hospitalisiert, nicht-invasiv beatmet oder erhält High-Flow Sauerstofftherapie • Kategorie 4=hospitalisiert, erhält Low-Flow Sauerstofftherapie • Kategorie 5=hospitalisiert, kein Bedarf einer zusätzlichen Sauerstofftherapie, aber Bedarf einer fortlaufenden medizinischen Versorgung (der COVID-19 oder aus anderen medizinischen Gründen) • Kategorie 6=hospitalisiert, kein Bedarf einer zusätzlichen Sauerstofftherapie und kein Bedarf einer laufenden medizinischen Versorgung • Kategorie 7=nicht hospitalisiert Tägliche Dokumentation des schlechtesten Scores des vorangegangenen Tages Primäre Analyse des primären Endpunkts: • Analyse unter Verwendung eines Proportional-Odds-Models mit Behandlungsgruppe als unabhängiger Variable • Bei Entlassung vor Tag 11 wird der Patienten Kategorie 7 der Ordinalskala zugerechnet, bei Tod vor Tag 11 wird der Patient Kategorie 1 der Ordinalskala zugerechnet • Vergleich beider RDV-Gruppen jeweils gegen die SoC-Gruppe • Nullhypothese: Die Chance zur Verbesserung des klinischen Status ist unter beiden Behandlungen identisch (d. h. OR=1) • Berechnung des OR inkl. 95%-KI und p-Wert für jeden Vergleich • Zur Kontrolle des Typ-I-Fehlers wird die Bonferroni-Methode angewendet • Berechnung des Anteil der Patienten in jeder Kategorie der 7-Punkte-Ordinalskala

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Untersuchung der Validität der Annahme der Proportionalität mittels Score-Test Sekundäre Analyse des primären Endpunkts: • Analyse unter Verwendung eines Proportional-Odds-Models mit Behandlungsgruppe als unabhängiger Variable und Baseline-Wert des klinischen Status als nominale Kovariate • Vergleich des klinischen Status zu Tag 11 mittels zweiseitigem Wilcoxon-Rangsummentest • Deskriptive Auswertung der Veränderung des klinischen Status gegenüber Baseline zu Tag 5, Tag 7 und Tag 11; Vergleich der beiden RDV-Gruppen gegen die SoC-Gruppe mittels zweiseitigem Wilcoxon-Rangsummentest • Anteil der Patienten in jeder Kategorie zu jedem Beobachtungstag von Baseline bis Tag 11 • Anteil der Patienten in jeder Kategorie zu jedem Beobachtungstag von Baseline bis Tag 11 in den Subgruppen Weitere Endpunkte von Interesse: • Anteil der Patienten mit negativer SARS-CoV-2 PCR zu Tag 5 und Tag 10 • Zeit bis zur klinischen Verbesserung (definiert als Verbesserung um ≥2 Kategorien auf der 7-Punkte-Ordinalskala von Tag 1) • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥2 Kategorien auf der 7-Punkte-Ordinalskala zu Tag 5, Tag 7 und Tag 11 • Zeit bis zur Verbesserung des klinischen Status zu Baseline um ≥1 Kategorie • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥1 Kategorie auf der 7-Punkte-Ordinalskala zu Tag 5, Tag 7 und Tag 11 • Zeit bis zur Genesung (definiert als Verbesserung auf der 7-Punkte-Ordinalskala von Kategorie 2 bis 5 zu Baseline zu Kategorie 6 oder 7 oder von Kategorie 6 zu Baseline zu Kategorie 7) • Anteil der genesenen Patienten zu Tag 5, Tag 7 und Tag 11 • Zeit bis zur modifizierten Genesung (definiert als Verbesserung auf der 7-Punkte-Ordinalskala von Kategorie 2 bis 4 zu Baseline zu Kategorie 5 bis 7 oder von Kategorie 5 zu Baseline zu Kategorie 6 oder 7 oder von Kategorie 6 zu Baseline zu Kategorie 7) • Anteil der genesenen Patienten gemäß Definition für die modifizierte Genesung zu Tag 5, Tag 7 und Tag 11 • Zeit bis zur Raumluft (definiert als Verbesserung auf der 7-Punkte-Ordinalskala von Kategorie 2 bis 4 zu Baseline zu Kategorie 5 bis 7) • Anteil der Patienten mit Verbesserung zu Raumluft zu Tag 5, Tag 7 und Tag 11

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Dauer der Beatmungstherapie bis zur Entlassung, bis zum Tod oder bis Tag 11 basierend auf den Angaben zur 7-Punkte-Ordinalskala • Veränderung im Beatmungsstatus gegenüber Baseline zu Tag 5, Tag 7, Tag 11 und zum Tag der letzten Untersuchung • Dauer der Hospitalisierung • OS <u>Analyse der weiteren Endpunkte von Interesse:</u> • Berechnung des Punktschätzer für die Behandlungsdifferenz inkl. 95%-KI bei kategorialen Endpunkten; Vergleich beider RDV-Gruppen jeweils gegen die SoC-Gruppe mittels Fisher´s exaktem Test • Auswertung der Ereigniszeitendpunkte mittels Competing-Risk-Model (mit Tod als konkurrierendem Ereignis); Vergleich der beiden RDV-Gruppen gegen die SoC-Gruppe mittels HR inkl. 95%-KI • Vergleich der Dauer der Beatmungstherapie und der Dauer der Hospitalisierung mittels Wilcoxon-Rangsummentest • Berechnung des medianen OS mittels Kaplan-Meier-Methode und Vergleich mittels Log-Rank-Test und HR inkl. 95%-KI <u>Veränderungen gegenüber dem Protokoll:</u> • Analyse des primären Endpunkts unter Verwendung eines Proportional-Odds-Models mit Baseline-Wert des klinischen Status als Kovariate gemäß Protokoll; Analyse unter Verwendung eines Proportional-Odds-Models mit Behandlung als unabhängige Variable **<u>Sicherheitsanalysen</u>** <u>Sekundärer Endpunkt:</u> Anteil der Patienten mit behandlungsbedingten UE <u>Analyse des sekundären Endpunkts:</u> • Vergleich beider RDV-Gruppen jeweils gegen die SoC-Gruppe mittels Fisher´s exaktem Test • Berechnung des Punktschätzer für die Behandlungsdifferenz inkl. 95%-KI für jeden Vergleich <u>Unerwünschte Ereignisse:</u> • Zusammenfassung aller UE, die ab dem Tag der ersten Dosis der Studienbehandlung bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung getrennt nach Behandlungsgruppe • Kodierung gemäß MedDRA nach SOC, HLGT, HLT, PT und LLT • Verwendung der DAIDS-Graduierung (Version 2.1, Juli 2017) zur Bewertung der Schwere von UE • Berücksichtigung des jeweils höchsten Grades eines UE

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Bewertung des Zusammenhangs mit der Studienbehandlung durch den Prüfarzt • Zusammenfassung anhand von Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis je Behandlungsgruppe, insgesamt und gruppiert nach SOC und PT für (behandlungsbedingte) UE, Grad ≥3 UE, SUE, zum Therapieabbruch führende UE und weitere Gruppierungen • Anteil der Patienten mit jeglichem behandlungsbedingten UE in den Subgruppen Laborauswertungen: • Qualitative und quantitative Zusammenfassung erhobener Werte • Deskriptive Auswertung der Wert zu Baseline, zu jedem Erhebungszeitpunkt und der (prozentuellen) Veränderung gegenüber Baseline • Verwendung der DAIDS-Graduierung (Version 2.1, Juli 2017) zur Bewertung der Schwere von Laboranomalien **Pharmakokinetische Analysen** Zusammenfassung von Plasmakonzentrationen und PK-Parameter (sofern möglich) von RDV und Metaboliten mittels deskriptiver Statistiken
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Subgruppenanalysen** Subgruppen für Wirksamkeitsanalysen • Alter: <65 Jahre vs. ≥65 Jahre • Geschlecht: männlich vs. weiblich • Beatmungsstatus gemäß 7-Punkte-Ordinalskala: Kategorie 2 vs. Kategorie 3 vs. Kategorie 4 vs. Kategorie 5 und 6 • Abstammung: asiatisch vs. schwarz vs. kaukasisch vs. andere Subgruppen für Sicherheitsanalysen • Alter: <65 Jahre vs. ≥65 Jahre • Geschlecht: männlich vs. weiblich • Abstammung: asiatisch vs. schwarz vs. kaukasisch vs. andere
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	RDV-5d a) 199 b) 191 c) 191 RDV-10d a) 197 b) 193 c) 193

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		SoC a) 200 b) 200 c) 200
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/ Patienten und der Nachbeobachtung	Screening erster Patient: 15. März 2020 Letzte Beobachtung des letzten Patienten: 20. Mai 2020
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Abgeschlossen

a: Nach CONSORT 2010.

ALT=Alanin-Aminotransferase, AST=Aspartat-Aminotransferase, CONSORT=Consolidated Standards of Reporting Trials, CoV=Coronavirus, COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, d=Tag, ECMO=Extrakorporale Membranoxygenierung, eGFR=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, FAS=Full-Analysis-Set, HLGT=High Level Group Term, HLT=High Level Term, i.v.=Intravenös, IDMC=Unabhängiges Daten-Monitoring-Komitee, IEC=Unabhängiges Ethik-Komitee, IRB=Institutionelles Review-Board, IWRS=Interaktives Webdialogsystem, KI=Konfidenzintervall, LLT=Lower Level Term, MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities, OR=Odds Ratio, OS=Gesamtüberleben, PCR=Polymerase-Kettenreaktion, PK=Pharmakokinetik, PT=Preferred Term, RDV=Remdesivir, SARS=Severe Acute Respiratory Syndrome, SoC=Standard of Care, SOC=System Organ Class, SpO_2=Periphere kapillare Sauerstoffsättigung, UE=Unerwünschtes Ereignis, UK=Vereinigtes Königreich, USA=Vereinigte Staaten von Amerika

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Abbildung 46 (Anhang): Flow-Chart der Studie GS5774-A

d=Tag, ITT=Intention-to-Treat, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten in der Kategorie, RDV=Remdesivir, SoC=Standard of Care, UE=Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-91 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ACTT-1

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Primäres Ziel** Bewertung der klinischen Wirksamkeit von RDV im Vergleich zu Placebo anhand der Zeit bis zur Verbesserung **Sekundäres Ziel** Bewertung der klinischen Wirksamkeit von RDV im Vergleich zu Placebo anhand des klinischen Status, bewertet mittels 8-Punkte-Ordinalskala zu Tag 15 **Hypothese** Es wird die Nullhypothese getestet, ob die Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung auf der Ordinalskala für die RDV- und Placebo-Behandlungsgruppe gleich ist (d. h. OR=1)
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase III, randomisiert, adaptiv, doppelblind, Placebo-kontrolliert, parallel, international, multizentrisch, Zuteilungsverhältnis: 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/ Ausschlusskriterien), mit Begründung	Zusammenfassung der zwei Änderungen des ursprünglichen globalen Protokolls vom 18. Februar 2020 sowie der länderspezifischen Änderungen für EU/UK: Amendment 1 vom 1. März 2020 • Erhöhung der Studienzentren von 50 auf ca. 75, zur Verbesserung der Möglichkeit, Teilnehmer rechtzeitig einzuschließen • Erhöhung der Fallzahl auf 440 Teilnehmer unter Neuberechnung der Fallzahl bei Annahme eines geringeren Behandlungseffekts und Hinzunahme einer Kategorie zur Ordinalskala • Hinzunahme einer Kategorie zur Ordinalskala (Trennung von Patienten, die aufgrund der Notwendigkeit medizinischer Versorgung hospitalisiert bleiben und derer, die zur Infektionskontrolle hospitalisiert bleiben) • Hinzunahme eines Follow-up-Telefonats an Tag 22 • Hinzunahme eine Einschlusskriteriums (Hospitalisierung von einzuschließenden Teilnehmern, die auf COVID-19 hindeutende Symptome zeigen) • Anpassung des Einschlusskriteriums zur Verhütungsanforderung • Änderung der Phase zu Phase III • Überarbeitung des Abschnitts zum Hintergrund der Erkrankung • Überarbeitung des key-sekundären Wirksamkeitsziels

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Hinzunahme des sekundären Wirksamkeitsziels OS zu Tag 14 • Überarbeitung der Abschnitte zum Studiendesign und Screening • Hinzunahme weiterer Details zur Beschreibung der Wirksamkeit und virologischen Beurteilung im Protokoll • Übernahme kleinerer Änderungen Amendment 1 EU/UK vom 17. März 2020: Die Änderungen entsprechen den oben beschriebenen Änderungen in Amendment 1 vom 1. März. 2020. Weitere länderspezifische Änderungen wurden übernommen. Amendment 2 vom 2. April 2020 • Anpassung des Follow-up-Verfahrens • Anpassung der Fallzahl um 400 Patienten mit Genesung zur Erreichung des primären Studienziels beobachten zu können und Erlaubnis des weiteren Einschlusses über die geplante Fallzahl hinaus • Änderung des primären Endpunkts von Genesung zu einem bestimmten Tag (nun key-sekundärer Wirksamkeitsendpunkt) auf Tage bis zur Genesung • Überarbeitung des Einschlusskriteriums zur Bestätigung einer SARS-CoV-2-Infektion durch PCR • Anpassung des Einschlusskriteriums zur eGFR • Erhöhung der Studienzentren von ca. 75 auf 100 • Anpassung des DSMC-Aufsichtsplans zu Zwischenreviews • Anpassung des Protokolls, um gefährdete Patienten, die nicht selbst einwilligen konnten, einschließen zu können • Anpassung des Protokolls zur Darreichungsform von RDV und Placebo • Weitere Off-Label-Therapien für COVID-19 wurden als Begleittherapien ausgeschlossen • Ausschluss von Proben im Protokoll aufgrund von Engpässen in den Laboren • Anpassung des Abschnitts zu statistischen Methoden • Anpassung der Einwilligungsverfahren und Dokumentation an die gegebenen Umstände Amendment 2 EU/UK vom 5. April 2020: Die Änderungen entsprechen den oben beschriebenen Änderungen in Amendment 2 vom 2. April. 2020.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden/Patienten	

4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/ Patienten	**Einschlusskriterien:**
		• Hospitalisierung mit Symptomen, die auf eine COVID-19-Infektion hinweisen
		• Einwilligungserklärung durch Studienteilnehmer (oder gesetzlich bevollmächtigten Vertreter)
		• Studienteilnehmer (oder gesetzlich bevollmächtigter Vertreter) versteht und willigt ein, die geplanten Studienmaßnahmen einzuhalten
		• Männlicher oder nicht schwangerer weiblicher Erwachsener ≥18 Jahre zum Zeitpunkt des Einschlusses
		• Laborbestätigte SARS-CoV-2-Infektion, bestätigt durch PCR oder andere private oder öffentliche Gesundheitstest, dokumentiert durch:
		  o Positive PCR Probe <72 Stunden vor Randomisierung oder
		  o Positive PCR Probe ≥72 Stunden vor Randomisierung, dokumentiertes Unvermögen erneut getestet zu werden und Erkrankungsfortschritt, der auf eine SARS-CoV-2-Infektion hindeutet
		• Jegliche Erkrankungsdauer und mindestens einem der folgenden Befunde:
		  o Radiologisch nachweisbare Infiltration in bildgebende Verfahren,
		  o SpO_2 ≤94% bei Raumluft,
		  o Zusätzlicher Sauerstoff benötigt oder
		  o Mechanische Beatmung benötigt
		• Gebärfähige Frauen müssen zustimmen, vom Zeitpunkt des Screenings bis Tag 29 Abstinent zu sein oder mindestens eine Form der Verhütung anzuwenden, wobei hormonelle Verhütung ausgeschlossen ist
		• Bereitschaft, bis Tag 29 an keiner weiteren Studie zur Behandlung der COVID-19 oder SARS-CoV-2 teilzunehmen
		Ausschlusskriterien:
		• ALT oder AST >5 x ULN
		• eGFR <30 mL/min
		• Schwangerschaft oder Stillen
		• Voraussichtliche Entlassung oder Verlegung in ein Krankenhaus, das kein Studienzentrum ist, innerhalb von 72 Stunden
		• Allergien gegenüber der Studienbehandlung

4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	60 Studienzentren in 10 Ländern; Dänemark, Deutschland, Griechenland, Japan, Korea, Mexiko, Singapur, Spanien, UK, USA

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	RDV-10d: Fortführung von SoC in Kombination mit RDV 200 mg i.v. an Tag 1, gefolgt von RDV 100 mg i.v. an Tag 2 bis Tag 10 Placebo-10d: Fortführung von SoC in Kombination mit Placebo 200 mg i.v. an Tag 1, gefolgt von Placebo 100 mg i.v. an Tag 2 bis Tag 10
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäres Zielkriterium:** Untersuchung der klinischen Wirksamkeit von RDV im Vergleich zum Kontrollarm bei Erwachsenen, die mit COVID-19 hospitalisiert wurden, anhand der Zeit bis zur Genesung **Key-sekundäres Zielkriterium:** Untersuchung der klinischen Wirksamkeit von RDV im Vergleich zum Kontrollarm bei Erwachsenen, die mit COVID-19 hospitalisiert wurden, anhand des klinischen Status bewertet mittels 8-Punkte-Ordinalskala an Tag 15
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Änderung des primären Zielkriteriums; das key-sekundäre Zielkriterium wurde zunächst als primäres Zielkriterium definiert.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Um eine Power von 85% zu erreichen, müssen ca. 320 Genesungen beobachtet werden, um einen 40%igen Anstieg der Genesungen durch RDV zu zeigen. Insgesamt müssen 400 Genesungen beobachtet werden, um ein Ratio von 1,35 mit einer Power von 85% zu erreichen. Die ursprüngliche Fallzahlplanung (für das key-sekundäre Studienziel) wurde hochgerechnet auf 572 Patienten, um 400 Genesungen gemäß des primären Studienziels beobachten zu können.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Vorläufige Sicherheitsdaten konnten in Echtzeit abgerufen werden; eine formelle Interimanalyse zur Sicherheit war nicht geplant. Eine Interimanalyse zur Wirksamkeit war ursprünglich nach Erhebung von ca. 50% der geplanten Informationen. Aufgrund der schnellen Rekrutierung erfolgte die Interimanalyse erst nach Einschreibung aller geplanten Studienteilnehmer während des Follow-up.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	IWRS
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 und wurde stratifiziert nach: • Studienzentrum • Schweregrad (schwer, mild/moderat)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zuteilung per IWRS
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	IWRS durch Emmes Company
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/ Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Double-dummy-Design Aufgrund eines Mangels an Placebo-Infusion mit gleicher Optik wie RDV-Infusionen wurden undurchsichtige Infusionsbeutel verwendet, um eine doppelte Verblindung zu garantieren.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Populationen** ITT: alle Patienten, die in die Studie randomisiert wurden; Analyse-Set für Wirksamkeits-Analysen, die Analyse erfolgt entsprechend der durch dich Randomisierung zugewiesenen Behandlungsgruppe Safety-Analyse-Set: alle Patienten, die in die Studie randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben; Analyse-Set für Wirksamkeits- und Sicherheits-Analysen, die Analyse erfolgt entsprechend der ersten tatsächliche erhaltenen Behandlung **Fehlende Werte** Fehlende Werte wurden je Analyse individuell imputiert **Demografie und Baseline-Charakteristika** Zusammenfassung mittels deskriptiver Statistiken **Wirksamkeitsanalysen** Primärer Endpunkt: Zeit bis zur Genesung; Genesung wurde definiert als klinischer Status von Kategorie 1-3 auf der 8-Punkte-Ordinalskala 8-Punkte-Ordinalskala zur Bewertung des klinischen Status an einem bestimmten Studientag:

		• Kategorie 1=nicht hospitalisiert, keine Beeinträchtigung der Aktivität • Kategorie 2=nicht hospitalisiert, Einschränkung der Aktivität, Sauerstoffbedarf zu Hause oder beides • Kategorie 3=hospitalisiert, kein Bedarf einer zusätzlichen Sauerstofftherapie und kein Bedarf einer laufenden medizinischen Versorgung • Kategorie 4=hospitalisiert, kein Bedarf einer zusätzlichen Sauerstofftherapie, aber Bedarf einer weiteren medizinische Versorgung (im Zusammenhang mit COVID-19 oder aus anderen Gründen) • Kategorie 5=hospitalisiert, benötigt zusätzlichen Sauerstoff • Kategorie 6=hospitalisiert, nicht-invasive beatmet oder erhält High-Flow Sauerstofftherapie • Kategorie 7=hospitalisiert, wird invasiv mechanisch beatmet oder erhält ECMO • Kategorie 8=Tod <u>Primäre Analyse des primären Endpunkts:</u> • ITT-Population als primäres Analyse-Set • Vergleich mittels stratifiziertem Log-Rank-Test; stratifiziert nach Krankheitsschwere (mild/moderat, schwerwiegend zum Zeitpunkt der Randomisierung) • Zensierung von Patienten ohne Ereignis zu Tag 29 • Berechnung der medianen Ereigniszeit <u>Sensitivitätsanalysen zum primären Endpunkt:</u> • Verwendung des Safety-Analyse-Sets • Berechnung des HR mittels Cox-Regression unter verschiedenen Modellannahmen • Weitere Sensitivitätsanalysen <u>Key-sekundärer Endpunkt</u> klinischer Status bewertet mittels 8-Punkte-Ordinalskala an Tag 15 <u>Weitere sekundäre Endpunkte:</u> • Tägliche Bewertung des klinischen Status während der Hospitalisierung und an Tag 15, 22 und 29 • Bewertung des NEWS während der Hospitalisierung und an Tag 15 und 29 • Tage unter Sauerstofftherapie • Inzidenz der während der Studie beobachteten Fälle von Beatmungsbedürftigkeit • Tage unter nicht-invasiver Beatmung/High-Flow Sauerstofftherapie • Tage unter invasiver mechanischer Beatmung oder ECMO • Dauer der Hospitalisierung • Todestag und Grund des Versterbens

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Sicherheitsanalysen</u> • Inzidenz aller UE, SUE und Therapieabbrüche aufgrund von UE • Darstellung der UE getrennt nach SOC und PT, die bei ≥5% der Patienten in jedem Behandlungsarm auftreten <u>Laborauswertungen:</u> • Qualitative und quantitative Zusammenfassung erhobener Werte • Deskriptive Auswertung der Wert zu Baseline, zu jedem Erhebungszeitpunkt und der (prozentuellen) Veränderung gegenüber Baseline • Verwendung der DAIDS-Graduierung (Version 2.1, Juli 2017) zur Bewertung der Schwere von Laboranomalien

12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**<u>Subgruppenanalysen</u>**
		<u>Subgruppen für den primären Wirksamkeitsendpunkt</u>
		• Region:
		  o USA vs. Ex-USA
		  o Nordamerika vs. Asien vs. EU
		• Symptomdauer vor Studieneinschluss:
		  o ≤ erstes Quartil vs. > erstes - ≤ zweites Quartil vs. > zweites - ≤ drittes Quartil vs. ≥ viertes Quartil
		  o ≤10 Tage vs. >10 Tage
		  o ≤ Median vs. > Median
		• Abstammung: kaukasisch vs. schwarz vs. asiatisch vs. andere
		• Komorbiditäten:
		  o 0 vs. ≥1
		  o 0 vs. 1 vs. ≥2
		  o Adipös vs. nicht adipös
		• Alter: <40 Jahre vs. 40-46 Jahre vs. ≥65 Jahre
		• Geschlecht: männlich vs. weiblich
		• Schweregrad:
		  o Mild/moderat gemäß Randomisierung vs. schwer gemäß Randomisierung
		  o Tatsächlich mild/moderat vs. tatsächlich schwer
		  o Kategorie 4 vs. Kategorie 5 vs. Kategorie 6 vs. Kategorie 7 auf der 8-Punkte-Ordinalskala
		<u>Subgruppen für sekundäre Endpunkte</u>
		• Symptomdauer vor Studieneinschluss: ≤ Median vs. > Median
		• Schweregrad:
		  o Mild/moderat gemäß Randomisierung vs. schwer gemäß Randomisierung
		  o Tatsächlich mild/moderat vs. tatsächlich schwer
		  o Kategorie 4 vs. Kategorie 5 vs. Kategorie 6 vs. Kategorie 7 auf der 8-Punkte-Ordinalskala

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	RDV-10d a) 541 b) 532 c) 541 Placebo-10d a) 521 b) 516 c) 521
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Screening erster Patient: 21. Februar 2020 Letzte Beobachtung des letzten Patienten: 21. Mai 2020
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Abgeschlossen

a: nach CONSORT 2010.

ALT=Alanin-Aminotransferase, AST=Aspartat-Aminotransferase, CONSORT=Consolidated Standards of Reporting Trials, CoV=Coronavirus, COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, DAIDS=Division of Acquired Immunodeficiency Syndrome, DSMC=Daten- und Sicherheits-Monitoring-Komitee, ECMO=Extrakorporale Membranoxygenierung, eGFR=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, HR=Hazard Ratio, i.v.=Intravenös, ITT=Intention-to-Treat, IWRS=Interaktives Webdialogsystem, NEWS=National Early Warning Score, OR=Odds Ratio, OS=Gesamtüberleben, PCR=Polymerase-Kettenreaktion, PT=Preferred Term, RDV=Remdesivir, SARS=Severe Acute Respiratory Syndrome, SoC=Standard of Care, SOC=System Organ Class, SpO2=Periphere kapillare Sauerstoffsättigung, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE=Unerwünschtes Ereignis, UK=Vereinigtes Königreich, USA=Vereinigte Staaten von Amerika

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Abbildung 47 (Anhang): Flow-Chart der Studie ACTT-1

ITT=Intention-to-Treat, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten in der Kategorie, RDV=Remdesivir, UE=Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-92 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CAP-2

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Primäres Ziel** Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer COVID-19
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase III, randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert, parallel, international, multizentrisch
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/ Ausschlusskriterien), mit Begründung	k. A.
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/ Patienten	**Einschlusskriterien** • Alter ≥18 Jahre zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung • Laborbestätigte COVID-19 • Durch Thoraxaufnahme bestätigte Lungenbeeinträchtigung • SaO_2/SpO_2 ≤94% bei Raumluft oder PaO_2/FiO_2-Verhältnis <300 mgHg bei Krankenhauseinlieferung • Beginn von Symptomen vor ≤12 Tagen • Bereitschaft die Randomisierung für jeden zugewiesenen Behandlungsarm zu akzeptieren • Einverständnis, während der Studiendauer von 28 Tagen an keiner weiteren Studie mit einem Prüfpräparat teilzunehmen **Ausschlusskriterien** • Teilnahme an der Studie ist gemäß Einschätzung des Prüfarztes nicht im besten Interesse des Patienten oder Vorliegen einer Gegebenheit, die eine sichere Einhaltung des Protokolls nicht zulässt • Schwere Lebererkrankung (z. B. Child Pugh Score ≥C, AST >5 x ULN) • Schwangerschaft, Vorliegen eines positiven Schwangerschaftstest oder stillen • Bekannte schwere Niereninsuffizienz (eGFR ≤30 ml/min/1,73 m²) oder Erhalt einer kontinuierlichen Nierenersatztherapie, Hämodialyse oder Peritonealdialyse • Verlegung in ein anderes Krankenhaus, das kein Studienzentrum ist, innerhalb von 72 Stunden • Erhalt eines anderen klinischen Prüfpräparats für die Behandlung der COVID-19 innerhalb der letzten 30 Tage vor dem Screening

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	10 Studienzentren in China (Wuhan, Hubei)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	RDV-10d: RDV 200 mg i.v. an Tag 1, gefolgt von RDV 100 mg i.v. an Tag 2 bis Tag 10 Placebo-10d: Placebo 200 mg i.v. an Tag 1, gefolgt von Placebo 100 mg i.v. an Tag 2 bis Tag 10
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäres Zielkriterium** Zeit bis zur klinischen Verbesserung innerhalb 28 Tagen nach Randomisierung.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	k. A.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wurden insgesamt 325 Ereignisse benötigt, um eine Power von 80% bei einem einseitigen Typ-I-Fehler von 2,5%, einem HR von 1,4 und einer Zeit bis zur klinische Verbesserung von 6 Tage unter RDV, unter der Annahme einer Zeit bis zur klinischen Verbesserung von 21 Tage unter Placebo, zu erhalten. Unter der Annahme einer Ereignisrate von insgesamt 80% innerhalb von 28 Tagen und einer Ausfallrate von 10%, sollten 453 Patienten (151 Placebo-Patienten und 302 RDV-Patienten) eingeschlossen werden. Aufgrund des vorzeitigen Abbruchs der Studie nach Rekrutierung von 236 Patienten reduzierte sich die Power auf 58%.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Interimsanalyse wurde ursprünglich geplant. Die Möglichkeit einer Interimsanalyse (bei Anfrage des IDMC) nach Rekrutierung von 240 Patienten wurde beim Studiendesign berücksichtigt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungssequenz und Stratifikation wurde von einem Statistiker, der nicht weiter in die Studie involviert war, mit Hilfe von SAS-Software erstellt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte mit einem Zuteilungsverhältnis von 2:1 und wurde stratifiziert nach Sauerstoffbedarf (Kein Sauerstoff/Sauerstoff über Nasensonde/Sauerstoffmaske oder High-Flow Sauerstofftherapie/invasive Beatmung/nicht-invasive Beatmung/ECMO) bei Randomisierung.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)	Geeignete Patienten bekamen die Medikation in individuell nummerierten Päckchen, entsprechend der Reihenfolge des Randomisierungszentrums.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Briefumschläge für die Entblindung in Notfällen wurden vorbereitet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Zentrales computergeneriertes Randomisierungsschema
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/ Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Double-dummy-Design
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Populationen** ITT: alle Patienten, die in die Studie randomisiert wurden; primäres Analyse-Set für Wirksamkeits-Analysen Safety-Analyse-Set: alle Patienten, die in die Studie randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben; primäres Analyse-Set für Sicherheits-Analysen **Wirksamkeitsanalysen** Primärer Endpunkt: Zeit bis zur klinischen Verbesserung innerhalb 28 Tagen nach Randomisierung; klinische Verbesserung wurde definiert als Verbesserung um ≥2 Kategorien auf einer 6-Punkte-Ordinalskala 6-Punkte-Ordinalskala zur Bewertung des klinischen Status an einem bestimmten Studientag: • Kategorie 1=Entlassung oder Erreichen der Entlassungskriterien (definiert als klinische Genesung, Normalisierung der Pyrexie, Atemfrequenz <24 Atemzüge/min, SpO_2 >94% bei Raumluft und Linderung des Hustens, alles für ≥72 Stunden) • Kategorie 2=Hospitalisiert, kein Bedarf einer Sauerstofftherapie • Kategorie 3=Hospitalisiert aufgrund des Bedarfs einer Sauerstofftherapie (jedoch keine High-Flow Sauerstofftherapie oder nicht-invasive Beatmung)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Kategorie 4=Hospitalisiert aufgrund des Bedarfs einer nicht-invasiven Beatmung oder High-Flow Sauerstofftherapie • Kategorie 5=Hospitalisiert aufgrund des Bedarfs einer invasiven mechanischen Beatmung oder ECMO • Kategorie 6=Tod Analyse • Zeit bis zur klinischen Verbesserung bis Tag 28 • Zensierung von Patienten ohne klinische Verbesserung bis Tag 28 und von verstorbenen Patienten ohne vorherige Verbesserung • Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur klinischen Verbesserung • Berechnung des HR inkl. 95%-KI mittels Cox-Regressionsmodell Sekundäre Endpunkte • Klinischer Status gemäß 6-Punkte-Ordinalskala • Zeit bis zur Krankenhausentlassung oder NEWS2 ≤2 für 24 Stunden • Mortalität • Dauer der mechanischen Beatmung • Dauer der ECMO • Dauer der Sauerstofftherapie • Dauer des Krankenhausaufenthalts • Zeit bis zur SARS-CoV-2 RT-PCR in Proben der oberen und unteren Atemwege • Veränderung (Reduktion) der SARS-CoV-2-Viruslast in Proben der oberen und unteren Atemwege, bewertet nach AUC **Sicherheitsanalysen** Sekundärer Endpunkt: Häufigkeit von SUE
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	k. A.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	RDV-10d a) 158 b) 155 c) 158

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Placebo-10d a) 79 b) 78 c) 78
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss erster Patient: 06. Februar 2020 Abbruch und Analyse der Daten: 29. März 2020
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde vor Erreichen der geplanten Fallzahl beendet. Das Rekrutierungsziel konnte nicht erreicht werden, da die strengen Maßnahmen zu einem Rückgang der Neuerkrankungen führten. Zudem hatte die eingeschränkte Verfügbarkeit von Krankenhausbetten zur Folge, dass Patienten erst spät im Krankheitsverlauf im Krankenhaus aufgenommen wurden.

a: nach CONSORT 2010.

AST=Aspartat-Aminotransferase, CONSORT=Consolidated Standards of Reporting Trials, CoV=Coronavirus, COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, ECMO=Extrakorporale Membranoxygenierung, eGFR=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, FiO_2=Inspiratorische Sauerstoffkonzentration, HR=Hazard Ratio, i.v.=Intravenös, IDMC=Unabhängiges Daten-Monitoring-Komitee, ITT=Intention-to-Treat, k. A= Keine Angabe, KI=Konfidenzintervall, NEWS2=National Early Warning Score 2, OS=Gesamtüberleben, PaO_2=Sauerstoffpartialdruck, RT-PCR=Real-Time Polymerase-Kettenreaktion, RDV=Remdesivir, SaO_2=Sauerstoffsättigung, SARS=Severe Acute Respiratory Syndrome, SpO_2=Periphere kapillare Sauerstoffsättigung, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, ULN=Oberer Normwert

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Abbildung 48 (Anhang): Flow-Chart der Studie CAP-2

ITT=Intention-to-Treat, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten in der Kategorie, RDV=Remdesivir

Tabelle 4-93 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SOLIDARITY

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Primäres Ziel** Bewertung der Auswirkungen von RDV (und anderen Prüfpräparaten) auf die Sterblichkeit im Krankenhaus **Sekundäres Ziel** Bewertung jeglicher Auswirkungen von RDV (und anderen Prüfpräparaten) auf die Hospitalisierungsdauer und den Erhalt von Beatmung oder Intensivpflege sowie die Identifikation jeglicher SUE
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	randomisiert, adaptiv, offen, kontrolliert, parallel, international, multizentrisch, Zuteilungsverhältnis: 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/ Ausschlusskriterien), mit Begründung	k. A.
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/ Patienten	**Einschlusskriterien** • Alter ≥18 Jahre • Hospitalisierung mit definitiver COVID-19 • Bisher noch keine Einnahme eines der Studienmedikamente • Keine Allergien oder Kontraindikationen gegen eines der Studienmedikamente • Keine zu erwartende Verlegung in ein Krankenhaus, das kein Studienzentrum, innerhalb von 72 Stunden • Einschluss von Patienten, die in ein Studienzentrum aufgenommen werden (weitere Rekrutierungsbemühungen werden nicht vorgenommen) **Ausschlusskriterien** • Eine nach Meinung des Prüfarztes bestehende, signifikante Kontraindikation gegen eines der Studienmedikamente
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	405 Studienzentren in 29 Ländern; Ägypten, Albanien, Argentinien, Brasilien, Belgien, Finnland, Frankreich, Honduras, Indien, Indonesien, Iran, Irland, Italien, Kolumbien, Kuwait, Libanon, Litauen, Luxemburg, Malaysia, Nordmazedonien, Norwegen, Österreich, Pakistan, Peru, Philippinen, Saudi Arabien, Schweiz, Spanien, Südafrika
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	RDV-10d: Fortführung von SoC in Kombination mit RDV 200 mg i.v. an Tag 1, gefolgt von RDV 100 mg i.v. an Tag 2 bis Tag 10 SoC: Fortführung von SoC

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäres Zielkriterium** Untersuchung der Auswirkungen von RDV auf die Sterblichkeit im Krankenhaus im Vergleich zum Kontrollarm **Sekundäre Zielkriterien** • Auswirkungen auf den Erhalt von Beatmung und Intensivpflege • Auswirkungen auf die Dauer des Krankenhausaufenthalts
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	k. A.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wurde keine formale Fallzahlplanung durchgeführt. Es sollten so viele Patienten, wie möglich eingeschlossen werden. Es wird erwartet, dass mindestens mehrere tausend Patienten für die Studie rekrutiert werden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Interimanalysen werden von einem unabhängigen globalen DSMC überprüft, das entscheidet, wie oft Interimanalysen durchgeführt werden sollen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zuteilung durch die Website der Studie
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zuteilung per Website der Studie
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	k. A.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/ Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht	a) Nein b) Nein c) Nein

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Population** ITT: alle Patienten, die in die Studie randomisiert wurden; Analyse-Set für alle Auswertungen, die Analyse erfolgt entsprechend der durch dich Randomisierung zugewiesenen Behandlungsgruppe **Demografie und Baseline-Charakteristika** Zusammenfassung mittels deskriptiver Statistiken **Wirksamkeitsanalysen** Primärer Endpunkt: Sterblichkeit im Krankenhaus Analyse des primären Endpunkts: • ITT-Population als Analyse-Set • Vergleich mittels stratifiziertem Log-Rank-Test; stratifiziert nach Alter (<50 Jahre, 50-60 Jahre, ≥60Jahre) und Beatmungsstatus zu Studieneintritt (keine mechanische Beatmung, mechanische Beatmung) • Unstratifizierte Kaplan-Meier Schätzung für die Zeit bis zum Tod im Krankenhaus Sekundärer Endpunkt • Beginn einer mechanischen Beatmung • Dauer der Hospitalisierung **Sicherheitsanalysen** Jegliche schwerwiegende unerwartete unerwünschte Reaktionen, die Lebensbedrohlich sind, müssen berichtet werden
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Subgruppenanalysen** • Alter: <50 Jahre vs. 50-60 Jahre vs. ≥60Jahre • Beatmungsstatus zum Studieneintritt: keine mechanische Beatmung vs. mechanische Beatmung
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	RDV-10d a) 2.750 b) 2.743 c) 2.743 SoC a) 2.725 b) 2.708 c) 2.708

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	k. A.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Laufend

a: nach CONSORT 2010.

CONSORT=Consolidated Standards of Reporting Trials, COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, DSMC=Daten- und Sicherheits-Monitoring-Komitee, ITT=Intention-to-Treat, k. A.=Keine Angabe, i.v.=Intravenös, RDV=Remdesivir, SoC=Standard of Care, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Abbildung 49 (Anhang): Flow-Chart der Studie SOLIDARITY

ITT=Intention-to-Treat, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten in der Kategorie, RDV=Remdesivir, SoC=Standard of Care

Tabelle 4-94 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GS5773-A

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Primäres Ziel** Bewertung der Wirksamkeit von RDV in zwei verschiedenen Dosierungsschemata anhand des klinischen Status bewertet mittels 7-Punkte-Ordinalskala nach 14 Tagen **Sekundäres Ziel** Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von RDV im Vergleich zu SoC **Hypothese** Es wird die Nullhypothese getestet, ob die Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung auf der Ordinalskala für die beiden Dosierungsschemata gleich ist (d. h. OR=1)
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase III, randomisiert, unverblindet, multizentrisch, nicht-kontrolliert, parallel; Zuteilungsverhältnis: 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Zusammenfassung der der Änderungen des ursprünglichen Protokolls vom 24. Februar 2020: Amendment 1.0 vom 15. März 2020 • Anpassung des primären Endpunkts zur Gewährleistung robusterer Analysen • Erweiterung der Anzahl an teilnehmenden Zentren und Patienten um den dringenden Bedarf zu decken • Aufteilung der Rekrutierung in zwei Teile: Part A und Part B • Einschluss einer Behandlungsgruppe mechanisch Beatmeter und einer weiteren Erweiterungsbehandlungsgruppe während der Rekrutierung • Klarstellung von Ein- und Ausschlusskriterien • Hinzunahme relevanter Parameter und der Dosierung für adoleszente Patienten • Überarbeitung der statistischen Methoden und Analysen aufgrund der Änderung von Endpunkten und des Studiendesigns • Klarstellung der Anforderungen für Sauerstoffgabe Amendment 2.0 vom 20. März 2020 Überarbeitung der Formulierung der Einwilligungserklärung, um die Einwilligungserklärung durch einen gesetzlichen Vertreter und die unter ICH E6(R2) 4.8.15 Bestimmungen für die Verwendung in Notfällen aufgenommenen Personen einzubeziehen Amendment 3.0 vom 12. April 2020 • Erweiterung der Anzahl der teilnehmenden Zentren weltweit

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Erweiterung der Studienteilnehmer • Löschen der Einschlussbeschränkungen für die Gruppe der mechanisch Beatmeten • Überarbeitung des Abschnitts zur Dosierung bei pädiatrischen Patienten • Hinzunahme einer Formulierung zum Absetzen der Studienbehandlung • Klarstellung des Abschnitts über Begleitmedikationen, die während der Studie nicht erlaubt sind • Hinzunahme weiterer Anleitungen zum PK-Assessment und der Erhebungszeitpunkte • Klarstellung der Beurteilungsrichtlinien für Laboranomalien • Einarbeitung der Änderungen des letzten administrativen Amendments (V3) • Administrative Änderungen um relevante Abschnitte anzugleichen
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/ Patienten	**<u>Einschlusskriterien</u>** • Bereit und in der Lage, eine schriftliche Einwilligungserklärung zu geben, mit einem legalen Vertreter, der eine Einwilligungserklärung geben kann oder Einschluss unter ICH E6(R2) 4.8.15 Bestimmungen für den Notfalleinsatz, falls durch den Prüfarzt für notwendig erachtet (Patienten im Alter von ≥18 Jahren) oder bereit und in der Lage einer Einwilligungserklärung zuzustimmen (Patienten im Alter von ≥12 Jahren und <18 Jahren, sofern örtlich und national zugelassen) vor Beginn des Studienprozederes. Für Patienten im Alter von ≥12 Jahren und <18 Jahren muss ein Elternteil oder ein legaler Vertreter die schriftliche Einwilligungserklärung vor Beginn des Studienprozedere geben • Alter ≥18 Jahre oder ≥12 Jahre und <18 Jahre mit einem Körpergewicht von ≥40 kg (sofern dies gemäß örtlichen Gesetz zugelassen und auf nationaler Ebene sowie vom zuständigen IRB oder einem IEC genehmigt) • Durch PCR-Test, weniger als vier Tage vor Randomisierung, bestätigte SARS-CoV-2-Infektion • Momentane Hospitalisierung • SpO_2 ≤94% bei Raumluft oder Notwendigkeit für eine unterstützende Sauerstoffgabe zum Zeitpunkt des Screening • Radiologische Nachweis von Lungeninfiltraten • Männer und gebärfähige Frauen müssen zustimmen, eine im Protokoll spezifizierte Verhütungsmethode während heterosexueller Aktivitäten zu verwenden

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Ausschlusskriterien • Teilnahme an einer anderen klinischen Studie zur Untersuchung eines Wirkstoffs für die Behandlung der COVID-19 • Gleichzeitige Behandlung mit einem Wirkstoff mit tatsächlicher oder möglicher direkter antiviraler Aktivität gegen SARS-CoV-2 vor weniger als 24 Stunden vor der Behandlung mit der Studien • Hinweis auf Multiorganversagen • Mechanische Beatmung (inkl. V-V ECMO) für ≥5 Tage oder V-A ECMO jeglicher Dauer • ALT oder AST >5 x ULN • eGFR <50 mL/min gemäß Cockcroft-Gault Formel bei Patienten im Alter von ≥18 Jahren und gemäß Schwartz Formel bei Patienten im Alter von <18 Jahren • Positiver Schwangerschaftstest • Stillende Frauen • Bekannte Hypersensitivität gegenüber der Studienbehandlung, den Metaboliten oder Rezepturhilfsstoffen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	55 Studienzentren in Deutschland (1), Hongkong (2), Italien (6), Korea (2), Singapur (3), Spanien (3), Taiwan (1), USA (37)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	RDV-5d: Fortführung von SoC in Kombination mit RDV 200 mg i.v. an Tag 1, gefolgt von RDV 100 mg i.v. an Tag 2 bis Tag 5 RDV-10d: Fortführung von SoC in Kombination mit RDV 200 mg i.v. an Tag 1, gefolgt von RDV 100 mg i.v. an Tag 2 bis Tag 10
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäres Zielkriterium** Untersuchung der Wirksamkeit von RDV in zwei verschiedenen Dosierungsschemata anhand des klinischen Status bewertet mittels 7-Punkte-Ordinalskala an Tag 14 **Sekundäres Zielkriterium** Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von RDV
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Basierend auf einer angenommen Verteilung der 7-Punkte-Ordinalskala an Tag 14 in der RDV-5d-Gruppe wird mit einer Gesamtzahl von 400 Patienten (200 Patienten je Behandlungsgruppe) eine Power von >85% erreicht, um unter Verwendung eines zweiseitigen Signifikanzniveaus von 0,05 ein OR von

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		1,75 für den Vergleich der RDV-10d-Gruppe (n=200) gegen die RDV-5d-Gruppe (n=200) zu zeigen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Regelmäßiger Review hinsichtlich Studienfortschritt, Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten durch ein IDMC
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	IWRS
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Stratifizierung der Randomisierung
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zuteilung einer individuellen Patientennummer und Randomisierung mittels IWRS
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	IWRS durch Signant Health (USA)
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/ Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Nein b) Nein c) Nein
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**<u>Populationen</u>** <u>FAS:</u> alle Patienten, die in Part A randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben; primäres Analyse-Set für Wirksamkeits-Analysen, die Analyse erfolgt entsprechend der durch dich Randomisierung zugewiesenen Behandlungsgruppe <u>Safety-Analyse-Set:</u> alle Patienten, die in die Studie randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben; primäres Analyse-Set für Sicherheits-Analysen, die Analyse erfolgt entsprechend der ersten tatsächliche erhaltenen Behandlung in Part A bzw. Part B

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Fehlende Werte Keine Imputation fehlender Werte **Demografie und Baseline-Charakteristika** • Zusammenfassung mittels deskriptiver Statistiken • Vergleich der Behandlungsgruppen in Part A mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test (bei kategorialen Daten) bzw. Wilcoxon-Rangsummen-Test (bei kontinuierlichen Daten) **Wirksamkeitsanalysen** Primärer Endpunkte: klinischer Status bewertet mittels 7-Punkte-Ordinalskala an Tag 11 7-Punkte-Ordinalskala zur Bewertung des klinischen Status an einem bestimmten Studientag: • Kategorie 1=Tod • Kategorie 2=hospitalisiert, invasiver mechanisch beatmet oder erhält ECMO • Kategorie 3=hospitalisiert, nicht-invasiv beatmet oder High-Flow Sauerstofftherapie • Kategorie 4=Hospitalisiert, erhält Low-Flow Sauerstofftherapie • Kategorie 5=hospitalisiert, kein Bedarf einer zusätzlichen Sauerstofftherapie, aber Bedarf einer fortlaufenden medizinischen Versorgung (der COVID-19 oder aus anderen medizinischen Gründen) • Kategorie 6=hospitalisiert, kein Bedarf einer zusätzlichen Sauerstofftherapie und kein Bedarf einer laufenden medizinischen Versorgung • Kategorie 7=nicht hospitalisiert Tägliche Dokumentation des schlechtesten Scores des vorangegangenen Tages Primäre Analyse des primären Endpunkts: • Analyse unter Verwendung eines Proportional-Odds-Models mit Behandlungsgruppe als unabhängiger Variable und Baseline-Wert des klinischen Status als stetige Kovariate • Bei Entlassung vor Tag 14 wird der Patienten Kategorie 7 der Ordinalskala zugerechnet, bei Tod vor Tag 14 wird der Patient Kategorie 1 der Ordinalskala zugerechnet • Nullhypothese: Die Chance zur Verbesserung des klinischen Status ist unter beiden Behandlungen identisch (d. h. OR=1) • Berechnung des OR inkl. 95%-KI • Berechnung des Anteil der Patienten in jeder Kategorie der 7-Punkte-Ordinalskala • Untersuchung der Validität der Annahme der Proportionalität mittels Score-Test • Die Behandlungsdauer von zehn Tagen wird der Behandlungsdauer von fünf Tagen als überlegen angesehen, wenn die untere Grenze des zweiseitigen 95%-KI des OR >1 ist

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Sekundäre Analyse des primären Endpunkts: • Analyse unter Verwendung eines Proportional-Odds-Models mit Behandlungsgruppe als unabhängiger Variable • Vergleich des klinischen Status zu Tag 14 mittels zweiseitigem Wilcoxon-Rangsummentest, stratifiziert nach Baseline-Wert des klinischen Status • Deskriptive Auswertung der Veränderung des klinischen Status gegenüber Baseline zu Tag 5, Tag 7, Tag 11 und Tag 14; Vergleich der beiden RDV-Gruppen mittels zweiseitigem Wilcoxon-Rangsummentest • Anteil der Patienten in jeder Kategorie zu jedem Beobachtungstag von Baseline bis Tag 14 und zu Tag 28 • Anteil der Patienten in jeder Kategorie zu jedem Beobachtungstag von Baseline bis Tag 14 und zu Tag 28 in den Subgruppen Weitere Endpunkte von Interesse: • Anteil der Patienten mit negativer SARS-CoV-2 PCR zu Tag 5 und Tag 10 • Zeit bis zur klinischen Verbesserung (definiert als Verbesserung um ≥2 Kategorien auf der 7-Punkte-Ordinalskala von Tag 1) • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥2 Kategorien auf der 7-Punkte-Ordinalskala oder Entlassung zu Tag 5, Tag 7, Tag 11, Tag 14 und Tag 28 • Zeit bis zur Verbesserung des klinischen Status zu Baseline um ≥1 Kategorie • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥1 Kategorie auf der 7-Punkte-Ordinalskala zu Tag 5, Tag 7, Tag 11, Tag 14 und Tag 28 • Zeit bis zur Genesung (definiert als Verbesserung auf der 7-Punkte-Ordinalskala von Kategorie 2 bis 5 zu Baseline zu Kategorie 6 oder 7 oder von Kategorie 6 zu Baseline zu Kategorie 7) • Anteil der genesenen Patienten zu Tag 5, Tag 7, Tag 11, Tag 14 und Tag 28 • Zeit bis zur modifizierten Genesung (definiert als Verbesserung auf der 7-Punkte-Ordinalskala von Kategorie 2 bis 4 zu Baseline zu Kategorie 5 bis 7 oder von Kategorie 5 zu Baseline zu Kategorie 6 oder 7 oder von Kategorie 6 zu Baseline zu Kategorie 7) • Anteil der genesenen Patienten gemäß Definition für die modifizierte Genesung zu Tag 5, Tag 7, Tag 11, Tag 14 und Tag 28 • Zeit bis zur Raumluft (definiert als Verbesserung auf der 7-Punkte-Ordinalskala von Kategorie 2 bis 4 zu Baseline zu Kategorie 5 bis 7) • Anteil der Patienten mit Verbesserung zu Raumluft zu Tag 5, Tag 7, Tag 11, Tag 14 und Tag 28

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Dauer der Beatmungstherapie bis zur Entlassung, bis zum Tod oder bis Tag 14 basierend auf den Angaben zur 7-Punkte-Ordinalskala • Veränderung im Beatmungsstatus gegenüber Baseline zu Tag 5, Tag 7, Tag 11, Tag 14 und dem Tag der letzten Untersuchung • Dauer der Hospitalisierung • OS zu Tag 28 <u>Analyse der weiteren Endpunkte von Interesse:</u> • Berechnung des Punktschätzer für die Behandlungsdifferenz inkl. 95%-KI für kategoriale Endpunkte • Auswertung der Ereigniszeitendpunkte mittels Competing-Risk-Model (mit Tod als konkurrierendem Ereignis) mit Baseline-Wert des klinischen Status als stetige Kovariate; Vergleich der beiden RDV-Gruppen mittels HR inkl. 95%-KI • Vergleich der Dauer der Beatmungstherapie und der Dauer der Hospitalisierung mittels Wilcoxon-Rangsummentest • Berechnung der medianen OS mittels Kaplan-Meier-Methode und Vergleich mittels Log-Rank-Test und HR inkl. 95%-KI <u>Veränderungen gegenüber dem Protokoll:</u> • Auswertung von Ereigniszeitendpunkten mittels Log-Rank-Test gemäß Protokoll; Verwendung eines Competing-Risk-Ansatzes, Vergleich der Gruppen mittels HR inkl. 95%-KI • Auswertung der Zeit bis SpO_2 >94% bei Raumluft gemäß Protokoll; Auswertung geändert in Zeit bis zur Raumluft, da SpO_2 nicht routinemäßig erhoben wird • Auswertung der Zeit bis zum ersten negativen PCR-Test gemäß Protokoll; Auswertung geändert in Anteil der Patienten mit negativem PCR-Test zu Tag 5 und Tag 10, da PCR nicht routinemäßig erhoben wird **<u>Sicherheitsanalysen</u>** <u>Sekundärer Endpunkt:</u> Anteil der Patienten mit jeglichem behandlungsbedingten UE <u>Analyse des sekundären Endpunkts:</u> • Vergleich der beiden RDV-Gruppen in Part A mittels Fisher´s exaktem Test • Berechnung des Punktschätzer für die Behandlungsdifferenz inkl. 95%-KI <u>Unerwünschte Ereignisse:</u> • Zusammenfassung aller UE, die ab dem Tag der Randomisierung bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung getrennt nach Behandlungsgruppe • Kodierung gemäß MedDRA nach SOC, HLGT, HLT, PT und LLT

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Verwendung der DAIDS-Graduierung (Version 2.1, Juli 2017) zur Bewertung der Schwere von UE • Berücksichtigung des jeweils höchsten Grades eines UE • Bewertung des Zusammenhangs mit der Studienbehandlung durch den Prüfarzt • Zusammenfassung anhand von Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis je Behandlungsgruppe, insgesamt und gruppiert nach SOC und PT für (behandlungsbedingte) UE, Grad ≥3 UE, SUE, zum Therapieabbruch führende UE und weitere Gruppierungen • Anteil der Patienten mit jeglichem behandlungsbedingten UE in den Subgruppen <u>Laborauswertungen:</u> • Qualitative und quantitative Zusammenfassung erhobener Werte • Deskriptive Auswertung der Wert zu Baseline, zu jedem Erhebungszeitpunkt und der (prozentuellen) Veränderung gegenüber Baseline • Verwendung der DAIDS-Graduierung (Version 2.1, Juli 2017) zur Bewertung der Schwere von Laboranomalien **<u>Pharmakokinetische Analysen</u>** Zusammenfassung von Plasmakonzentrationen und PK-Parameter (sofern möglich) von RDV und Metaboliten mittels deskriptiver Statistiken
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**<u>Subgruppenanalysen</u>** <u>Subgruppen für Wirksamkeitsanalysen</u> • Alter: <65 Jahre vs. ≥65 Jahre • Geschlecht: männlich vs. weiblich • Beatmungsstatus gemäß 7-Punkte-Ordinalskala: invasive mechanische Beatmung vs. High-Flow Sauerstofftherapie vs. Low-Flow Sauerstofftherapie vs. Raumluft • Region: USA vs. Italien vs. ex-Italien <u>Subgruppen für Sicherheitsanalysen</u> • Alter: <65 Jahre vs. ≥65 Jahre • Geschlecht: männlich vs. weiblich • Region: USA vs. Italien vs. ex-Italien <u>Subgruppen für OS-Analysen</u> • Alter: <65 Jahre (und zusätzlich <50 Jahre vs. ≥50 bis <65 Jahre) vs. ≥65 Jahre (und zusätzlich ≥65 Jahre vs. ≥75 Jahre) • Geschlecht: männlich vs. weiblich • Region: USA vs. Italien vs. ex-Italien

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	RDV-5d a) 199 b) 191 c) 191 RDV-10d a) 197 b) 193 c) 193
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Screening erster Patient: 06. März 2020 Letzte Beobachtung des letzten Patienten: 27. April 2020
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Abgeschlossen

a: Nach CONSORT 2010.

ALT=Alanin-Aminotransferase, AST=Aspartat-Aminotransferase, CONSORT=Consolidated Standards of Reporting Trials, CoV=Coronavirus, COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, d=Tag, DAIDS=Division of Acquired Immunodeficiency Syndrome, ECMO=Extrakorporale Membranoxygenierung, eGFR=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, FAS=Full-Analysis-Set, HLGT=High Level Group Term, HLT=High Level Term, HR=Hazard Ratio, i.v.=Intravenös, ICH=International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, IDMC=Unabhängiges Daten-Monitoring-Komitee, IEC=Unabhängiges Ethik-Komitee, IRB=Institutionelles Review-Board, IWRS=Interaktives Webdialogsystem, KI=Konfidenzintervall, LLT=Lower Level Term, MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities, OR=Odds Ratio, OS=Gesamtüberleben, PCR=Polymerase-Kettenreaktion, PK=Pharmakokinetik, PT=Preferred Term, RDV=Remdesivir, SARS=Severe Acute Respiratory Syndrome, SoC=Standard of Care, SOC=System Organ Class, SpO_2=Periphere kapillare Sauerstoffsättigung, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE=Unerwünschtes Ereignis, ULN=Oberer Normwert, USA=Vereinigte Staaten von Amerika

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Abbildung 50 (Anhang): Flow-Chart der Studie GS5773-A

d=Tag, ITT=Intention-to-Treat, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten in der Kategorie, RDV=Remdesivir, UE=Unerwünschtes Ereignis

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-95 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GS5774-A

Studie: GS5774-A

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
GS5774-A Clinical study report body	GS5774-A CSR
GS5774 Clinical trial protocol	GS5774 CTP
GS5774 Statistical analysis plan	GS5774 SAP
CSR=Klinischer Studienbericht, CTP=Klinisches Studienprotokoll, SAP=Statistischer Analyseplan	

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.
<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunkteben als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Klinischer Status

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunkteben als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der fehlende Verblindung wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Tabelle 4-96 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ACTT-1

Studie: ACTT-1

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
ACTT-1 Clinical study report body	ACTT-1 CSR
ACTT-1 Clinical trial protocol	ACTT-1 CTP
ACTT-1 Statistical analysis plan	ACTT-1 SAP
ACTT-1 Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Final Report	ACTT-1 Publikation
CSR=Klinischer Studienbericht, CTP=Klinisches Studienprotokoll, SAP=Statistischer Analyseplan	

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.
<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine verblindete Studie

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine verbindete Studie

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine verblindete Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunkteben als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Klinischer Status

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   Es handelt sich um eine verblindete Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunkteben als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine verblindete Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunkteben als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-97 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CAP-2

Studie: CAP-2

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
CAP-2 Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial	CAP-2 Publikation
COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019	

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.
<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine verblindete Studie

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine verblindete Studie

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

5. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine verblindete Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunkteben als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Klinischer Status

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine verblindete Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunkteben als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

9. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine verblindete Studie.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunkteben als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-98 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SOLIDARITY

Studie: SOLIDARITY

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
SOLIDARITY Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 – Iterim WHO Solidarity Trial Results	SOLIDARITY Publikation
Covid-19=Coronavirus-Krankheit 2019, WHO=Weltgesundheitsorganisation	

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.
<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

9. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunkteben als niedrig eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

_____

_____

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   _____

   _____

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

   ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
   - Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Weitere Ergebnisse

G.1 Weitere Ergebnisse – RCT

Endpunkt klinischer Status

Ergebnisse zu dem Vergleich von RDV-5d vs. SoC

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5774 (Part A Final Analysis) - (Cutoff Date: 20MAY2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 5 days RDV versus SOC
Proportion of patients with Modified Recovery
Full Analysis Set

Timepoint		5 days RDV	SOC
Day 5	Number of subjects with reponse, n/N (%)	10/ 31 (32.3)	15/ 38 (39.5)
	Analysis 5 days RDV vs. SOC		
	Relative Risk (95% CI)	0.82 (0.43, 1.56)	
	p-value	0.5392	
	Odds Ratio (95% CI)	0.73 (0.27, 1.98)	
	p-value	0.5356	
	Peto Odds Ratio (95% CI)	0.74 (0.28, 1.96)	
	p-value	0.5381	
	Risk Difference (95% CI)	-0.07 (-0.30, 0.15)	
	p-value	0.5321	
Day 7	Number of subjects with reponse, n/N (%)	19/ 31 (61.3)	23/ 38 (60.5)
	Analysis 5 days RDV vs. SOC		
	Relative Risk (95% CI)	1.01 (0.69, 1.48)	
	p-value	0.9484	
	Odds Ratio (95% CI)	1.03 (0.39, 2.73)	
	p-value	0.9484	
	Peto Odds Ratio (95% CI)	1.03 (0.39, 2.71)	
	p-value	0.9488	
	Risk Difference (95% CI)	0.01 (-0.22, 0.24)	
	p-value	0.9484	

Analysis based on patients with non-missing values at the respective timepoint
RR, ORs and RD estimated using Mantel-Haenszel method. 95% confidence intervals and p-values constructed using normal approximation (Wald test).
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; RR=Relative Risk; OR=Odds Ratio; RD=Risk Difference; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5774 (Part A Final Analysis) - (Cutoff Date: 20MAY2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 5 days RDV versus SOC
Proportion of patients with Modified Recovery
Full Analysis Set

Timepoint		5 days RDV	SOC
Day 11	Number of subjects with reponse, n/N (%)	25/ 31 (80.6)	25/ 38 (65.8)
	Analysis 5 days RDV vs. SOC		
	Relative Risk (95% CI)	1.23 (0.92, 1.63)	
	p-value	0.1642	
	Odds Ratio (95% CI)	2.17 (0.71, 6.61)	
	p-value	0.1741	
	Peto Odds Ratio (95% CI)	2.08 (0.73, 5.98)	
	p-value	0.1725	
	Risk Difference (95% CI)	0.15 (-0.06, 0.35)	
	p-value	0.1559	
Day 14	Number of subjects with reponse, n/N (%)	27/ 31 (87.1)	26/ 38 (68.4)
	Analysis 5 days RDV vs. SOC		
	Relative Risk (95% CI)	1.27 (0.99, 1.64)	
	p-value	0.0636	
	Odds Ratio (95% CI)	3.12 (0.89, 10.91)	
	p-value	0.0755	
	Peto Odds Ratio (95% CI)	2.81 (0.92, 8.58)	
	p-value	0.0695	
	Risk Difference (95% CI)	0.19 (-0.00, 0.38)	
	p-value	0.0529	
Day 28	Number of subjects with reponse, n/N (%)	28/ 31 (90.3)	30/ 38 (78.9)
	Analysis 5 days RDV vs. SOC		
	Relative Risk (95% CI)	1.14 (0.94, 1.40)	
	p-value	0.1884	
	Odds Ratio (95% CI)	2.49 (0.60, 10.33)	
	p-value	0.2093	
	Peto Odds Ratio (95% CI)	2.31 (0.64, 8.36)	
	p-value	0.2024	
	Risk Difference (95% CI)	0.11 (-0.05, 0.28)	
	p-value	0.1799	

Analysis based on patients with non-missing values at the respective timepoint
RR, ORs and RD estimated using Mantel-Haenszel method. 95% confidence intervals and p-values constructed using normal approximation (Wald test).
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; RR=Relative Risk; OR=Odds Ratio; RD=Risk Difference; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5774 (Part A Final Analysis) - (Cutoff Date: 20MAY2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 5 days RDV versus SOC
Proportion of patients with Modified Recovery
Full Analysis Set

Timepoint		5 days RDV	SOC
Last assessment	Number of subjects with reponse, n/N (%)	28/ 31 (90.3)	30/ 38 (78.9)
	Analysis 5 days RDV vs. SOC		
	Relative Risk (95% CI)	1.14 (0.94, 1.40)	
	p-value	0.1884	
	Odds Ratio (95% CI)	2.49 (0.60, 10.33)	
	p-value	0.2093	
	Peto Odds Ratio (95% CI)	2.31 (0.64, 8.36)	
	p-value	0.2024	
	Risk Difference (95% CI)	0.11 (-0.05, 0.28)	
	p-value	0.1799	

Analysis based on patients with non-missing values at the respective timepoint
RR, ORs and RD estimated using Mantel-Haenszel method. 95% confidence intervals and p-values constructed using normal approximation (Wald test).
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; RR=Relative Risk; OR=Odds Ratio; RD=Risk Difference; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5774 (Part A Final Analysis) - (Cutoff Date: 20MAY2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 5 days RDV versus SOC
Time to Modified Recovery
Full Analysis Set

	5 days RDV (N=31)	SOC (N=38)
Number of subjects with events, n (%)	28 (90.3)	33 (86.8)
Number of censored subjects, n (%)	3 (9.7)	5 (13.2)
Kaplan-Meier Quartiles of Time to Event (days)		
25%-ile (95% CI)	3.0 (2.0, 4.0)	4.0 (2.0, 5.0)
Median (95% CI)	5.5 (3.0, 7.0)	6.0 (5.0, 7.0)
75%-ile (95% CI)	7.0 (6.0, 10.0)	12.0 (7.0, 28.0)
Analysis 5 days RDV vs. SOC		
Hazard Ratio (95% CI)	1.31 (0.79, 2.18)	
p-value	0.2499	
Competing Risk Analysis		
Number of competing risk events, n (%)	0 (0.0)	2 (5.3)
Hazard Ratio (95% CI)	1.40 (0.86, 2.26)	
p-value	0.1490	

95% CI for Kaplan-Meier Quartiles computed using the method of Brookmeyer and Crowley.
Hazard ratios with 95% Wald confidence interval estimated using Cox regression model with treatment as covariate.
p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.
Competing Risk analysis: Deaths regarded as competing risk events. p-Value for Hazard ratio from Fine-Gray test.
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5774 (Part A Final Analysis) - (Cutoff Date: 20MAY2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 5 days RDV versus SOC
Kaplan-Meier Plot of Time to Modified Recovery
Full Analysis Set

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5774 (Part A Final Analysis) - (Cutoff Date: 20MAY2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 5 days RDV versus SOC
Duration of Hospitalization from Day 1 (Days)
Full Analysis Set

	5 days RDV		SOC		5 days RDV vs. SOC		
	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	Mean Difference (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI)
Overall	26	8.9 (4.40)	26	9.3 (7.10)	-0.35 (-3.56, 2.87)	0.8327	-0.06 (-0.60, 0.49)

Only subjects who were discharged alive on or prior to Day 28 are included in the analysis.
N=Number of subjects included in the analysis, SD: Standard Deviation; CI=Confidence Interval
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5774 (Part A Final Analysis) - (Cutoff Date: 20MAY2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 5 days RDV versus SOC
Change from Baseline of Clinical Status (7-Point Ordinal Scale)
Full Analysis Set

	5 days RDV (N=31)				SOC (N=38)				5 days RDV vs. SOC		
	Value at Timepoint		Change from Baseline		Value at Timepoint		Change from Baseline		Mean Difference of		
Timepoint	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	Change from Baseline (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI)
Baseline	31	3.94 (0.25)			38	3.95 (0.23)					
Day 1	31	3.94 (0.25)	31	0.00 (0.00)	38	3.89 (0.39)	38	-0.05 (0.32)	0.05 (-0.05, 0.16)	0.3173	0.22 (-0.26, 0.69)
Day 2	31	4.06 (0.57)	31	0.13 (0.50)	38	4.05 (0.66)	38	0.11 (0.65)	0.02 (-0.25, 0.29)	0.8635	0.04 (-0.43, 0.51)
Day 3	31	4.35 (0.95)	31	0.42 (0.89)	38	4.24 (1.08)	38	0.29 (1.06)	0.13 (-0.33, 0.59)	0.5799	0.13 (-0.34, 0.60)
Day 4	31	4.39 (0.95)	31	0.45 (0.89)	38	4.26 (1.29)	38	0.32 (1.28)	0.14 (-0.38, 0.65)	0.6032	0.12 (-0.35, 0.59)
Day 5	31	4.58 (1.23)	31	0.65 (1.17)	38	4.47 (1.61)	38	0.53 (1.61)	0.12 (-0.54, 0.78)	0.7226	0.08 (-0.39, 0.56)
Day 6	31	4.97 (1.30)	31	1.03 (1.22)	38	4.61 (1.92)	38	0.66 (1.95)	0.37 (-0.38, 1.13)	0.3310	0.22 (-0.25, 0.70)
Day 7	31	5.19 (1.42)	31	1.26 (1.34)	38	4.97 (2.06)	38	1.03 (2.07)	0.23 (-0.58, 1.04)	0.5753	0.13 (-0.35, 0.60)
Day 8	31	5.55 (1.52)	31	1.61 (1.43)	38	5.05 (2.23)	38	1.11 (2.24)	0.51 (-0.36, 1.38)	0.2539	0.26 (-0.22, 0.74)
Day 9	31	5.94 (1.44)	31	2.00 (1.32)	38	5.08 (2.22)	38	1.13 (2.23)	0.87 (0.02, 1.72)	0.0446	0.46 (-0.02, 0.94)
Day 10	31	6.06 (1.36)	31	2.13 (1.23)	38	5.11 (2.23)	38	1.16 (2.24)	0.97 (0.14, 1.80)	0.0223	0.52 (0.04, 1.00)
Day 11	31	6.03 (1.40)	31	2.10 (1.27)	38	5.18 (2.24)	38	1.24 (2.25)	0.86 (0.02, 1.70)	0.0457	0.45 (-0.03, 0.93)
Day 12	31	6.16 (1.39)	31	2.23 (1.26)	38	5.21 (2.23)	38	1.26 (2.24)	0.96 (0.12, 1.80)	0.0244	0.51 (0.03, 0.99)
Day 13	31	6.26 (1.34)	31	2.32 (1.19)	38	5.16 (2.26)	38	1.21 (2.27)	1.11 (0.28, 1.95)	0.0090	0.59 (0.10, 1.07)
Day 14	31	6.35 (1.28)	31	2.42 (1.12)	38	5.34 (2.25)	38	1.39 (2.25)	1.02 (0.21, 1.84)	0.0139	0.55 (0.07, 1.04)
Day 28	31	6.65 (1.02)	31	2.71 (0.82)	38	5.89 (2.14)	38	1.95 (2.18)	0.76 (0.01, 1.51)	0.0468	0.44 (-0.04, 0.92)
Last assessment	31	6.65 (1.02)	31	2.71 (0.82)	38	5.89 (2.14)	38	1.95 (2.18)	0.76 (0.01, 1.51)	0.0468	0.44 (-0.04, 0.92)

N=Number of subjects included in the analysis, SD: Standard Deviation; CI=Confidence Interval
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5774 (Part A Final Analysis) - (Cutoff Date: 20MAY2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 5 days RDV versus SOC
Days on Oxygen for Subjects who were Discharged Alive on or Prior to Day 14
Full Analysis Set

	5 days RDV		SOC		5 days RDV vs. SOC		
	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	Mean Difference (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI)
Overall	24	4.4 (2.67)	21	5.1 (3.10)	-0.72 (-2.42, 0.98)	0.4066	-0.25 (-0.83, 0.34)

N=Number of subjects included in the analysis, SD: Standard Deviation; CI=Confidence Interval
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5774 (Part A Final Analysis) - (Cutoff Date: 20MAY2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 5 days RDV versus SOC
Proportion of patients with Room Air for Subjects Not on Room Air at Baseline
Full Analysis Set

Timepoint		5 days RDV	SOC
Day 5	Number of subjects with reponse, n/N (%)	10/ 31 (32.3)	15/ 38 (39.5)
	Analysis 5 days RDV vs. SOC		
	Relative Risk (95% CI)	0.82 (0.43, 1.56)	
	p-value	0.5392	
	Odds Ratio (95% CI)	0.73 (0.27, 1.98)	
	p-value	0.5356	
	Peto Odds Ratio (95% CI)	0.74 (0.28, 1.96)	
	p-value	0.5381	
	Risk Difference (95% CI)	-0.07 (-0.30, 0.15)	
	p-value	0.5321	
Day 7	Number of subjects with reponse, n/N (%)	19/ 31 (61.3)	23/ 38 (60.5)
	Analysis 5 days RDV vs. SOC		
	Relative Risk (95% CI)	1.01 (0.69, 1.48)	
	p-value	0.9484	
	Odds Ratio (95% CI)	1.03 (0.39, 2.73)	
	p-value	0.9484	
	Peto Odds Ratio (95% CI)	1.03 (0.39, 2.71)	
	p-value	0.9488	
	Risk Difference (95% CI)	0.01 (-0.22, 0.24)	
	p-value	0.9484	
Day 11	Number of subjects with reponse, n/N (%)	25/ 31 (80.6)	25/ 38 (65.8)
	Analysis 5 days RDV vs. SOC		
	Relative Risk (95% CI)	1.23 (0.92, 1.63)	
	p-value	0.1642	
	Odds Ratio (95% CI)	2.17 (0.71, 6.61)	
	p-value	0.1741	
	Peto Odds Ratio (95% CI)	2.08 (0.73, 5.98)	
	p-value	0.1725	
	Risk Difference (95% CI)	0.15 (-0.06, 0.35)	
	p-value	0.1559	

Analysis based on patients with non-missing values at the respective timepoint
RR, ORs and RD estimated using Mantel-Haenszel method. 95% confidence intervals and p-values constructed using normal approximation (Wald test).
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; RR=Relative Risk; OR=Odds Ratio; RD=Risk Difference; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5774 (Part A Final Analysis) - (Cutoff Date: 20MAY2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 5 days RDV versus SOC
Proportion of patients with Room Air for Subjects Not on Room Air at Baseline
Full Analysis Set

Timepoint		5 days RDV	SOC
Day 14	Number of subjects with reponse, n/N (%)	27/ 31 (87.1)	26/ 38 (68.4)
	Analysis 5 days RDV vs. SOC		
	Relative Risk (95% CI)	1.27 (0.99, 1.64)	
	p-value	0.0636	
	Odds Ratio (95% CI)	3.12 (0.89, 10.91)	
	p-value	0.0755	
	Peto Odds Ratio (95% CI)	2.81 (0.92, 8.58)	
	p-value	0.0695	
	Risk Difference (95% CI)	0.19 (-0.00, 0.38)	
	p-value	0.0529	
Day 28	Number of subjects with reponse, n/N (%)	28/ 31 (90.3)	30/ 38 (78.9)
	Analysis 5 days RDV vs. SOC		
	Relative Risk (95% CI)	1.14 (0.94, 1.40)	
	p-value	0.1884	
	Odds Ratio (95% CI)	2.49 (0.60, 10.33)	
	p-value	0.2093	
	Peto Odds Ratio (95% CI)	2.31 (0.64, 8.36)	
	p-value	0.2024	
	Risk Difference (95% CI)	0.11 (-0.05, 0.28)	
	p-value	0.1799	
Last assessment	Number of subjects with reponse, n/N (%)	28/ 31 (90.3)	30/ 38 (78.9)
	Analysis 5 days RDV vs. SOC		
	Relative Risk (95% CI)	1.14 (0.94, 1.40)	
	p-value	0.1884	
	Odds Ratio (95% CI)	2.49 (0.60, 10.33)	
	p-value	0.2093	
	Peto Odds Ratio (95% CI)	2.31 (0.64, 8.36)	
	p-value	0.2024	
	Risk Difference (95% CI)	0.11 (-0.05, 0.28)	
	p-value	0.1799	

Analysis based on patients with non-missing values at the respective timepoint
RR, ORs and RD estimated using Mantel-Haenszel method. 95% confidence intervals and p-values constructed using normal approximation (Wald test).
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; RR=Relative Risk; OR=Odds Ratio; RD=Risk Difference; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5774 (Part A Final Analysis) - (Cutoff Date: 20MAY2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 5 days RDV versus SOC
Time to Room Air for Subjects Not on Room Air at Baseline
Full Analysis Set

	5 days RDV (N=31)	SOC (N=38)
Number of subjects with events, n (%)	28 (90.3)	33 (86.8)
Number of censored subjects, n (%)	3 (9.7)	5 (13.2)
Kaplan-Meier Quartiles of Time to Event (days)		
25%-ile (95% CI)	3.0 (2.0, 4.0)	4.0 (2.0, 5.0)
Median (95% CI)	5.5 (3.0, 7.0)	6.0 (5.0, 7.0)
75%-ile (95% CI)	7.0 (6.0, 10.0)	12.0 (7.0, 28.0)
Analysis 5 days RDV vs. SOC		
Hazard Ratio (95% CI)	1.31 (0.79, 2.18)	
p-value	0.2499	
Competing Risk Analysis		
Number of competing risk events, n (%)	0 (0.0)	2 (5.3)
Hazard Ratio (95% CI)	1.40 (0.86, 2.26)	
p-value	0.1490	

95% CI for Kaplan-Meier Quartiles computed using the method of Brookmeyer and Crowley.
Hazard ratios with 95% Wald confidence interval estimated using Cox regression model with treatment as covariate.
p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.
Competing Risk analysis: Deaths regarded as competing risk events. p-Value for Hazard ratio from Fine-Gray test.
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5774 (Part A Final Analysis) - (Cutoff Date: 20MAY2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 5 days RDV versus SOC
Kaplan-Meier Plot of Time to Room Air for Subjects Not on Room Air at Baseline
Full Analysis Set

Ergebnisse zu dem Vergleich von RDV-10d vs. SoC

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5774 (Part A Final Analysis) - (Cutoff Date: 20MAY2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 10 days RDV versus SOC
Proportion of patients with Modified Recovery
Full Analysis Set

Timepoint		10 days RDV	SOC
Day 5	Number of subjects with reponse, n/N (%)	12/ 24 (50.0)	15/ 38 (39.5)
	Analysis 10 days RDV vs. SOC		
	Relative Risk (95% CI)	1.27 (0.72, 2.22)	
	p-value	0.4091	
	Odds Ratio (95% CI)	1.53 (0.55, 4.30)	
	p-value	0.4165	
	Peto Odds Ratio (95% CI)	1.52 (0.55, 4.24)	
	p-value	0.4193	
	Risk Difference (95% CI)	0.11 (-0.15, 0.36)	
	p-value	0.4154	
Day 7	Number of subjects with reponse, n/N (%)	18/ 24 (75.0)	23/ 38 (60.5)
	Analysis 10 days RDV vs. SOC		
	Relative Risk (95% CI)	1.24 (0.88, 1.75)	
	p-value	0.2237	
	Odds Ratio (95% CI)	1.96 (0.63, 6.06)	
	p-value	0.2443	
	Peto Odds Ratio (95% CI)	1.89 (0.65, 5.51)	
	p-value	0.2447	
	Risk Difference (95% CI)	0.14 (-0.09, 0.38)	
	p-value	0.2229	
Day 11	Number of subjects with reponse, n/N (%)	19/ 24 (79.2)	25/ 38 (65.8)
	Analysis 10 days RDV vs. SOC		
	Relative Risk (95% CI)	1.20 (0.88, 1.64)	
	p-value	0.2384	
	Odds Ratio (95% CI)	1.98 (0.60, 6.50)	
	p-value	0.2626	
	Peto Odds Ratio (95% CI)	1.89 (0.62, 5.79)	
	p-value	0.2622	
	Risk Difference (95% CI)	0.13 (-0.09, 0.36)	
	p-value	0.2370	

Analysis based on patients with non-missing values at the respective timepoint
RR, ORs and RD estimated using Mantel-Haenszel method. 95% confidence intervals and p-values constructed using normal approximation (Wald test).
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; RR=Relative Risk; OR=Odds Ratio; RD=Risk Difference; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5774 (Part A Final Analysis) - (Cutoff Date: 20MAY2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 10 days RDV versus SOC
Proportion of patients with Modified Recovery
Full Analysis Set

Timepoint		10 days RDV	SOC
Day 14	Number of subjects with reponse, n/N (%)	23/ 24 (95.8)	26/ 38 (68.4)
	Analysis 10 days RDV vs. SOC		
	Relative Risk (95% CI)	1.40 (1.11, 1.77)	
	p-value	0.0043	
	Odds Ratio (95% CI)	10.62 (1.28, 88.06)	
	p-value	0.0286	
	Peto Odds Ratio (95% CI)	5.09 (1.47, 17.69)	
	p-value	0.0104	
	Risk Difference (95% CI)	0.27 (0.11, 0.44)	
	p-value	0.0014	
Day 28	Number of subjects with reponse, n/N (%)	24/ 24 (100.0)	30/ 38 (78.9)
	Analysis 10 days RDV vs. SOC		
	Relative Risk (95% CI)	1.27 (1.07, 1.49)	
	p-value	0.0048	
	Odds Ratio (95% CI)	13.66 (0.75, 248.51)	
	p-value	0.0774	
	Peto Odds Ratio (95% CI)	6.32 (1.39, 28.65)	
	p-value	0.0169	
	Risk Difference (95% CI)	0.21 (0.08, 0.34)	
	p-value	0.0015	
Last assessment	Number of subjects with reponse, n/N (%)	24/ 24 (100.0)	30/ 38 (78.9)
	Analysis 10 days RDV vs. SOC		
	Relative Risk (95% CI)	1.27 (1.07, 1.49)	
	p-value	0.0048	
	Odds Ratio (95% CI)	13.66 (0.75, 248.51)	
	p-value	0.0774	
	Peto Odds Ratio (95% CI)	6.32 (1.39, 28.65)	
	p-value	0.0169	
	Risk Difference (95% CI)	0.21 (0.08, 0.34)	
	p-value	0.0015	

Analysis based on patients with non-missing values at the respective timepoint
RR, ORs and RD estimated using Mantel-Haenszel method. 95% confidence intervals and p-values constructed using normal approximation (Wald test).
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; RR=Relative Risk; OR=Odds Ratio; RD=Risk Difference; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5774 (Part A Final Analysis) - (Cutoff Date: 20MAY2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 10 days RDV versus SOC
Time to Modified Recovery
Full Analysis Set

	10 days RDV (N=24)	SOC (N=38)
Number of subjects with events, n (%)	24 (100.0)	33 (86.8)
Number of censored subjects, n (%)	0 (0.0)	5 (13.2)
Kaplan-Meier Quartiles of Time to Event (days)		
25%-ile (95% CI)	2.5 (1.0, 4.0)	4.0 (2.0, 5.0)
Median (95% CI)	4.0 (3.0, 6.0)	6.0 (5.0, 7.0)
75%-ile (95% CI)	6.5 (5.0, 10.0)	12.0 (7.0, 28.0)
Analysis 10 days RDV vs. SOC		
Hazard Ratio (95% CI)	1.93 (1.11, 3.36)	
p-value	0.0101	
Competing Risk Analysis		
Number of competing risk events, n (%)	0 (0.0)	2 (5.3)
Hazard Ratio (95% CI)	2.01 (1.28, 3.17)	
p-value	0.0040	

95% CI for Kaplan-Meier Quartiles computed using the method of Brookmeyer and Crowley.
Hazard ratios with 95% Wald confidence interval estimated using Cox regression model with treatment as covariate.
p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.
Competing Risk analysis: Deaths regarded as competing risk events. p-Value for Hazard ratio from Fine-Gray test.
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5774 (Part A Final Analysis) - (Cutoff Date: 20MAY2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 10 days RDV versus SOC
Kaplan-Meier Plot of Time to Modified Recovery
Full Analysis Set

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5774 (Part A Final Analysis) - (Cutoff Date: 20MAY2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 10 days RDV versus SOC
Duration of Hospitalization from Day 1 (Days)
Full Analysis Set

	10 days RDV		SOC		10 days RDV vs. SOC		
	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	Mean Difference (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI)
Overall	23	9.6 (4.77)	26	9.3 (7.10)	0.34 (-3.02, 3.70)	0.8428	0.05 (-0.51, 0.62)

Only subjects who were discharged alive on or prior to Day 28 are included in the analysis.
N=Number of subjects included in the analysis, SD: Standard Deviation; CI=Confidence Interval
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5774 (Part A Final Analysis) - (Cutoff Date: 20MAY2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 10 days RDV versus SOC
Change from Baseline of Clinical Status (7-Point Ordinal Scale)
Full Analysis Set

	10 days RDV (N=24)				SOC (N=38)				10 days RDV vs. SOC		
	Value at Timepoint		Change from Baseline		Value at Timepoint		Change from Baseline		Mean Difference of		
Timepoint	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	Change from Baseline (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI)
Baseline	24	3.96 (0.20)			38	3.95 (0.23)					
Day 1	24	4.00 (0.29)	24	0.04 (0.20)	38	3.89 (0.39)	38	-0.05 (0.32)	0.09 (-0.04, 0.23)	0.1601	0.33 (-0.19, 0.84)
Day 2	24	4.17 (0.48)	24	0.21 (0.41)	38	4.05 (0.66)	38	0.11 (0.65)	0.10 (-0.16, 0.37)	0.4455	0.18 (-0.33, 0.69)
Day 3	24	4.21 (0.78)	24	0.25 (0.74)	38	4.24 (1.08)	38	0.29 (1.06)	-0.04 (-0.49, 0.41)	0.8631	-0.04 (-0.55, 0.47)
Day 4	24	4.83 (1.20)	24	0.88 (1.19)	38	4.26 (1.29)	38	0.32 (1.28)	0.56 (-0.07, 1.18)	0.0798	0.44 (-0.07, 0.96)
Day 5	24	5.13 (1.33)	24	1.17 (1.31)	38	4.47 (1.61)	38	0.53 (1.61)	0.64 (-0.09, 1.37)	0.0861	0.42 (-0.09, 0.94)
Day 6	24	5.29 (1.37)	24	1.33 (1.34)	38	4.61 (1.92)	38	0.66 (1.95)	0.68 (-0.14, 1.49)	0.1062	0.38 (-0.13, 0.90)
Day 7	24	5.58 (1.25)	24	1.63 (1.24)	38	4.97 (2.06)	38	1.03 (2.07)	0.60 (-0.23, 1.42)	0.1554	0.33 (-0.19, 0.84)
Day 8	24	5.63 (1.24)	24	1.67 (1.20)	38	5.05 (2.23)	38	1.11 (2.24)	0.56 (-0.30, 1.42)	0.2006	0.29 (-0.22, 0.80)
Day 9	24	5.71 (1.23)	24	1.75 (1.19)	38	5.08 (2.22)	38	1.13 (2.23)	0.62 (-0.24, 1.47)	0.1560	0.32 (-0.19, 0.84)
Day 10	24	6.04 (1.16)	24	2.08 (1.10)	38	5.11 (2.23)	38	1.16 (2.24)	0.93 (0.09, 1.76)	0.0301	0.49 (-0.03, 1.00)
Day 11	24	6.17 (1.27)	24	2.21 (1.22)	38	5.18 (2.24)	38	1.24 (2.25)	0.97 (0.11, 1.84)	0.0276	0.50 (-0.02, 1.02)
Day 12	24	6.33 (1.13)	24	2.38 (1.06)	38	5.21 (2.23)	38	1.26 (2.24)	1.11 (0.28, 1.94)	0.0085	0.59 (0.06, 1.11)
Day 13	24	6.42 (0.97)	24	2.46 (0.88)	38	5.16 (2.26)	38	1.21 (2.27)	1.25 (0.44, 2.05)	0.0023	0.66 (0.14, 1.19)
Day 14	24	6.71 (0.75)	24	2.75 (0.61)	38	5.34 (2.25)	38	1.39 (2.25)	1.36 (0.60, 2.11)	0.0004	0.74 (0.21, 1.27)
Day 28	24	6.92 (0.41)	24	2.96 (0.46)	38	5.89 (2.14)	38	1.95 (2.18)	1.01 (0.29, 1.73)	0.0058	0.57 (0.05, 1.10)
Last assessment	24	7.00 (0.00)	24	3.04 (0.20)	38	5.89 (2.14)	38	1.95 (2.18)	1.09 (0.40, 1.79)	0.0021	0.63 (0.11, 1.15)

N=Number of subjects included in the analysis, SD: Standard Deviation; CI=Confidence Interval
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5774 (Part A Final Analysis) - (Cutoff Date: 20MAY2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 10 days RDV versus SOC
Days on Oxygen for Subjects who were Discharged Alive on or Prior to Day 14
Full Analysis Set

	10 days RDV		SOC		10 days RDV vs. SOC		
	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	Mean Difference (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI)
Overall	20	4.8 (2.99)	21	5.1 (3.10)	-0.35 (-2.21, 1.52)	0.7164	-0.11 (-0.72, 0.50)

N=Number of subjects included in the analysis, SD: Standard Deviation; CI=Confidence Interval
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5774 (Part A Final Analysis) - (Cutoff Date: 20MAY2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 10 days RDV versus SOC
Proportion of patients with Room Air for Subjects Not on Room Air at Baseline
Full Analysis Set

Timepoint		10 days RDV	SOC
Day 5	Number of subjects with reponse, n/N (%)	12/ 24 (50.0)	15/ 38 (39.5)
	Analysis 10 days RDV vs. SOC		
	Relative Risk (95% CI)	1.27 (0.72, 2.22)	
	p-value	0.4091	
	Odds Ratio (95% CI)	1.53 (0.55, 4.30)	
	p-value	0.4165	
	Peto Odds Ratio (95% CI)	1.52 (0.55, 4.24)	
	p-value	0.4193	
	Risk Difference (95% CI)	0.11 (-0.15, 0.36)	
	p-value	0.4154	
Day 7	Number of subjects with reponse, n/N (%)	18/ 24 (75.0)	23/ 38 (60.5)
	Analysis 10 days RDV vs. SOC		
	Relative Risk (95% CI)	1.24 (0.88, 1.75)	
	p-value	0.2237	
	Odds Ratio (95% CI)	1.96 (0.63, 6.06)	
	p-value	0.2443	
	Peto Odds Ratio (95% CI)	1.89 (0.65, 5.51)	
	p-value	0.2447	
	Risk Difference (95% CI)	0.14 (-0.09, 0.38)	
	p-value	0.2229	
Day 11	Number of subjects with reponse, n/N (%)	19/ 24 (79.2)	25/ 38 (65.8)
	Analysis 10 days RDV vs. SOC		
	Relative Risk (95% CI)	1.20 (0.88, 1.64)	
	p-value	0.2384	
	Odds Ratio (95% CI)	1.98 (0.60, 6.50)	
	p-value	0.2626	
	Peto Odds Ratio (95% CI)	1.89 (0.62, 5.79)	
	p-value	0.2622	
	Risk Difference (95% CI)	0.13 (-0.09, 0.36)	
	p-value	0.2370	

Analysis based on patients with non-missing values at the respective timepoint
RR, ORs and RD estimated using Mantel-Haenszel method. 95% confidence intervals and p-values constructed using normal approximation (Wald test).
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; RR=Relative Risk; OR=Odds Ratio; RD=Risk Difference; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5774 (Part A Final Analysis) - (Cutoff Date: 20MAY2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 10 days RDV versus SOC
Proportion of patients with Room Air for Subjects Not on Room Air at Baseline
Full Analysis Set

Timepoint		10 days RDV	SOC
Day 14	Number of subjects with reponse, n/N (%)	23/ 24 (95.8)	26/ 38 (68.4)
	Analysis 10 days RDV vs. SOC		
	Relative Risk (95% CI)	1.40 (1.11, 1.77)	
	p-value	0.0043	
	Odds Ratio (95% CI)	10.62 (1.28, 88.06)	
	p-value	0.0286	
	Peto Odds Ratio (95% CI)	5.09 (1.47, 17.69)	
	p-value	0.0104	
	Risk Difference (95% CI)	0.27 (0.11, 0.44)	
	p-value	0.0014	
Day 28	Number of subjects with reponse, n/N (%)	24/ 24 (100.0)	30/ 38 (78.9)
	Analysis 10 days RDV vs. SOC		
	Relative Risk (95% CI)	1.27 (1.07, 1.49)	
	p-value	0.0048	
	Odds Ratio (95% CI)	13.66 (0.75, 248.51)	
	p-value	0.0774	
	Peto Odds Ratio (95% CI)	6.32 (1.39, 28.65)	
	p-value	0.0169	
	Risk Difference (95% CI)	0.21 (0.08, 0.34)	
	p-value	0.0015	
Last assessment	Number of subjects with reponse, n/N (%)	24/ 24 (100.0)	30/ 38 (78.9)
	Analysis 10 days RDV vs. SOC		
	Relative Risk (95% CI)	1.27 (1.07, 1.49)	
	p-value	0.0048	
	Odds Ratio (95% CI)	13.66 (0.75, 248.51)	
	p-value	0.0774	
	Peto Odds Ratio (95% CI)	6.32 (1.39, 28.65)	
	p-value	0.0169	
	Risk Difference (95% CI)	0.21 (0.08, 0.34)	
	p-value	0.0015	

Analysis based on patients with non-missing values at the respective timepoint
RR, ORs and RD estimated using Mantel-Haenszel method. 95% confidence intervals and p-values constructed using normal approximation (Wald test).
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; RR=Relative Risk; OR=Odds Ratio; RD=Risk Difference; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5774 (Part A Final Analysis) - (Cutoff Date: 20MAY2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 10 days RDV versus SOC
Time to Room Air for Subjects Not on Room Air at Baseline
Full Analysis Set

	10 days RDV (N=24)	SOC (N=38)
Number of subjects with events, n (%)	24 (100.0)	33 (86.8)
Number of censored subjects, n (%)	0 (0.0)	5 (13.2)
Kaplan-Meier Quartiles of Time to Event (days)		
25%-ile (95% CI)	2.5 (1.0, 4.0)	4.0 (2.0, 5.0)
Median (95% CI)	4.0 (3.0, 6.0)	6.0 (5.0, 7.0)
75%-ile (95% CI)	6.5 (5.0, 10.0)	12.0 (7.0, 28.0)
Analysis 10 days RDV vs. SOC		
Hazard Ratio (95% CI)	1.93 (1.11, 3.36)	
p-value	0.0101	
Competing Risk Analysis		
Number of competing risk events, n (%)	0 (0.0)	2 (5.3)
Hazard Ratio (95% CI)	2.01 (1.28, 3.17)	
p-value	0.0040	

95% CI for Kaplan-Meier Quartiles computed using the method of Brookmeyer and Crowley.
Hazard ratios with 95% Wald confidence interval estimated using Cox regression model with treatment as covariate.
p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.
Competing Risk analysis: Deaths regarded as competing risk events. p-Value for Hazard ratio from Fine-Gray test.
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5774 (Part A Final Analysis) - (Cutoff Date: 20MAY2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 10 days RDV versus SOC
Kaplan-Meier Plot of Time to Room Air for Subjects Not on Room Air at Baseline
Full Analysis Set

Endpunkt unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-99 (Anhang): Ergebnisse für jegliche UE getrennt nach SOC und PT, die eine nicht patientenrelevante Veränderung in einem Laborparameter darstellen, aus RCT mit dem zbAM (Studien ACTT-1 und CAP-2, Safety-Population)

Studie	**Endpunkt**	**RDV-5d**		**RDV-10d**		**zVT**		**Behandlungsunterschied RDV-5d vs. zVT**	**Behandlungsunterschied RDV-10d vs. zVT**
		N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert**	**RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert**
Studien Dritter									
ACTT-1	PT Alanin-Aminotransferase erhöht	-	-	325	6 (1,8)	300	12 (4,0)	-	0,46 [0,18; 1,21]; 0,1172 0,45 [0,17; 1,22]; 0,1164 -0,02 [-0,05; 0,01]; 0,1121
	PT Aspartat-Aminotransferase erhöht	-	-	325	6 (1,8)	300	19 (6,3)	-	0,29 [0,12; 0,72]; 0,0075 0,28 [0,11; 0,71]; 0,0071 -0,04 [-0,08; -0,01]; 0,0048
	PT Kreatinin im Blut erhöht	-	-	325	16 (4,9)	300	16 (5,3)	-	0,92 [0,47; 1,81]; 0,8162 0,92 [0,45; 1,87]; 0,8162 0,00 [-0,04; 0,03]; 0,8164
	PT Glukose im Blut erhöht	-	-	325	24 (7,4)	300	14 (4,7)	-	1,58 [0,83; 3,00]; 0,1600 1,63 [0,83; 3,21]; 0,1589 0,03 [-0,01; 0,06]; 0,1513
	PT Glomeruläre Filtrationsrate vermindert	-	-	325	36 (11,1)	300	36 (12,0)	-	0,92 [0,60; 1,43]; 0,7181 0,91 [0,56; 1,49]; 0,7181 -0,01 [-0,06; 0,04]; 0,7184
	PT Hämoglobin erniedrigt	-	-	325	22 (6,8)	300	20 (6,7)	-	1,02 [0,57; 1,82]; 0,9592 1,02 [0,54; 1,90]; 0,9592 0,00 [-0,04; 0,04]; 0,9592

Studie	Endpunkt	RDV-5d		RDV-10d		zVT		Behandlungsunterschied RDV-5d vs. zVT	Behandlungsunterschied RDV-10d vs. zVT
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert
	PT Hyperglykämie	-	-	325	16 (4,9)	300	13 (4,3)	-	1,14 [0,56; 2,32]; 0,7264 1,14 [0,54; 2,42]; 0,7264 0,01 [-0,03; 0,04]; 0,7255
	PT Hypertonie	-	-	325	7 (2,2)	300	11 (3,7)	-	0,59 [0,23; 1,50]; 0,2645 0,58 [0,22; 1,51]; 0,2640 -0,02 [-0,04; 0,01]; 0,2629
	PT Hypotonie	-	-	325	6 (1,8)	300	11 (3,7)	-	0,50 [0,19; 1,34]; 0,1709 0,49 [0,18; 1,35]; 0,1702 -0,02 [-0,04; 0,01]; 0,1669
	PT Lymphozytenzahl erniedrigt	-	-	325	23 (7,1)	300	28 (9,3)	-	0,76 [0,45; 1,29]; 0,3050 0,74 [0,42; 1,32]; 0,3047 -0,02 [-0,07; 0,02]; 0,3053
	PT Lymphopenie	-	-	325	5 (1,5)	300	19 (6,3)	-	0,24 [0,09; 0,64]; 0,0043 0,23 [0,09; 0,63]; 0,0040 -0,05 [-0,08; -0,02]; 0,0022
	PT Prothrombinzeit verlängert	-	-	325	13 (4,0)	300	5 (1,7)	-	2,40 [0,87; 6,65]; 0,0923 2,46 [0,87; 6,98]; 0,0912 0,02 [0,00; 0,05]; 0,0759
CAP-2	PT Erhöhte Blutfette	-	-	155	10 (6,5)	78	8 (10,3)	-	0,63 [0,26; 1,53]; 0,3068 0,60 [0,23; 1,60]; 0,3087 -0,04 [-0,12; 0,04]; 0,3368
	PT Erhöhter Blutharnstoff	-	-	155	10 (6,5)	78	5 (6,4)	-	1,01 [0,36; 2,84]; 0,9903 1,01 [0,33; 3,05]; 0,9903 0,00 [-0,07; 0,07]; 0,9903

Studie	**Endpunkt**	**RDV-5d**		**RDV-10d**		**zVT**		**Behandlungsunterschied RDV-5d vs. zVT**	**Behandlungsunterschied RDV-10d vs. zVT**
		N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert**	**RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert**
	PT Neutrophilenzahl erhöht	-	-	155	10 (6,5)	78	4 (5,1)	-	1,26 [0,41; 3,88]; 0,6897 1,28 [0,39; 4,21]; 0,6889 0,01 [-0,05; 0,08]; 0,6776
	PT Hyperkaliämie	-	-	155	4 (2,6)	78	1 (1,3)	-	2,01 [0,23; 17,71]; 0,5283 2,04 [0,22; 18,56]; 0,5270 0,01 [-0,02; 0,05]; 0,4709
	PT Erhöhtes Gesamtbilirubin	-	-	155	15 (9,7)	78	7 (9,0)	-	1,08 [0,46; 2,54]; 0,8627 1,09 [0,42; 2,79]; 0,8625 0,01 [-0,07; 0,09]; 0,8610
	PT Leukozytenzahl erhöht	-	-	155	11 (7,1)	78	6 (7,7)	-	0,92 [0,35; 2,40]; 0,8689 0,92 [0,33; 2,58]; 0,8690 -0,01 [-0,08; 0,07]; 0,8706
	PT Hyponatriämie	-	-	155	4 (2,6)	78	2 (2,6)	-	1,01 [0,19; 5,38]; 0,9940 1,01 [0,18; 5,62]; 0,9940 0,00 [-0,04; 0,04]; 0,9940
	PT Glukose im Blut erhöht	-	-	155	11 (7,1)	78	6 (7,7)	-	0,92 [0,35; 2,40]; 0,8689 0,92 [0,33; 2,58]; 0,8690 -0,01 [-0,08; 0,07]; 0,8706
	PT Thrombo-zytopenie	-	-	155	16 (10,3)	78	5 (6,4)	-	1,61 [0,61; 4,23]; 0,3340 1,68 [0,59; 4,77]; 0,3295 0,04 [-0,03; 0,11]; 0,2899
	PT Aspartat-Aminotransferase erhöht	-	-	155	7 (4,5)	78	9 (11,5)	-	0,39 [0,15; 1,01]; 0,0528 0,36 [0,13; 1,01]; 0,0532 -0,07 [-0,15; 0,01]; 0,0779

Studie	**Endpunkt**	**RDV-5d**		**RDV-10d**		**zVT**		**Behandlungsunterschied RDV-5d vs. zVT**	**Behandlungsunterschied RDV-10d vs. zVT**
		N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert**	**RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert**
	PT Hyperlipidämie	-	-	155	10 (6,5)	78	8 (10,3)	-	0,63 [0,26; 1,53]; 0,3068 0,60 [0,23; 1,60]; 0,3087 -0,04 [-0,12; 0,04]; 0,3368
	PT Hypo-albuminämie	-	-	155	20 (12,9)	78	12 (15,4)	-	0,84 [0,43; 1,63]; 0,6025 0,81 [0,38; 1,77]; 0,6040 -0,02 [-0,12; 0,07]; 0,6121
	PT Hypokaliämie	-	-	155	18 (11,6)	78	11 (14,1)	-	0,82 [0,41; 1,66]; 0,5860 0,80 [0,36; 1,79]; 0,5875 -0,02 [-0,12; 0,07]; 0,5968

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.

COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, d=Tag, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, PT=Preferred Term, RD=Risikodifferenz, RDV=Remdesivir, RR=Relatives Risiko, SOC=System Organ Class, UE=Unerwünschtes Ereignis, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 4-100 (Anhang): Ergebnisse für SUE getrennt nach SOC und PT, die eine nicht patientenrelevante Veränderung in einem Laborparameter darstellen, aus RCT mit dem zbAM (Studie CAP-2, Safety-Population)

Studie	**Endpunkt**	**RDV-5d**		**RDV-10d**		**zVT**		**Behandlungsunterschied RDV-5d vs. zVT**	**Behandlungsunterschied RDV-10d vs. zVT**
		N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert**	**RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert**
Studien Dritter									
CAP-2	PT Erhöhter D-Dimer-Wert	-	-	155	0	78	1 (1,3)	-	0,17 [0,01; 4,10]; 0,2742 0,17 [0,01; 4,13]; 0,2734 -0,01 [-0,04; 0,02]; 0,4232
	PT Thrombo-zytopenie	-	-	155	1 (0,6)	78	0	-	1,52 [0,06; 36,87]; 0,7972 1,52 [0,06; 37,85]; 0,7970 0,01 [-0,02; 0,03]; 0,5864

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.

ARDS=Akutes Lungenversagen oder akutes Atemnotsyndrom, d=Tag, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, PT=Preferred Term, RD=Risikodifferenz, RDV=Remdesivir, RR=Relatives Risiko, SOC=System Organ Class, SUE=Schwerwiegende unerwünschtes Ereignis, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 4-101 (Anhang): Ergebnisse für schwere UE getrennt nach SOC und PT, die eine nicht patientenrelevante Veränderung in einem Laborparameter darstellen, aus RCT mit dem zbAM (Studie CAP-2, Safety-Population)

Studie	**Endpunkt**	**RDV-5d**		**RDV-10d**		**zVT**		**Behandlungsunterschied RDV-5d vs. zVT**	**Behandlungsunterschied RDV-10d vs. zVT**
		N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert**	**RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert**
Studien Dritter[a]									
CAP-2[b]	PT Hypo-albuminämie	-	-	155	0	78	1 (1,3)	-	0,17 [0,01; 4,10]; 0,2742 0,17 [0,01; 4,13]; 0,2734 -0,01 [-0,04; 0,02]; 0,4232
	PT Hypokaliämie	-	-	155	2 (1,3)	78	1 (1,3)	-	1,01 [0,09; 10,93]; 0,9958 1,01 [0,09; 11,27]; 0,9958 0,00 [-0,03; 0,03]; 0,9958
	PT Hyperkaliämie	-	-	155	2 (1,3)	78	0	-	2,53 [0,12; 52,11]; 0,5471 2,56 [0,12; 53,91]; 0,5461 0,01 [-0,01; 0,04]; 0,3371
	PT Erhöhtes Gesamtbilirubin	-	-	155	1 (0,6)	78	0	-	1,52 [0,06; 36,87]; 0,7972 1,52 [0,06; 37,85]; 0,7970 0,01 [-0,02; 0,03]; 0,5864
	PT Thrombo-zytopenie	-	-	155	4 (2,6)	78	3 (3,8)	-	0,67 [0,15; 2,92]; 0,5952 0,66 [0,14; 3,04]; 0,5957 -0,01 [-0,06; 0,04]; 0,6159

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.

a: Für die Studie ACTT-1 wurden schweren UE nicht getrennt nach SOC und PT berichtet.
b: Schwere UE sind definiert als UE Grad 3-4

d=Tag, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, PT=Preferred Term, RD=Risikodifferenz, RDV=Remdesivir, RR=Relatives Risiko, SOC=System Organ Class, SUE=Schwerwiegende unerwünschtes Ereignis, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 4-102 (Anhang): Ergebnisse für UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse aus RCT mit dem zbAM (Studien GS5774-A, Safety-Population)

Studie	**Endpunkt**	**RDV-5d**		**RDV-10d**		**zVT**		**Behandlungsunterschied RDV-5d vs. zVT**	**Behandlungsunterschied RDV-10d vs. zVT**
		N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert**	**RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert**
Studien des pharmazeutischen Unternehmers									
GS5774-A	Gesamtrate UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	31	13 (41,9)	24	18 (75,0)	38	18 (47,4)	0,89 [0,52; 1,51]; 0,6541 0,80 [0,31; 2,09]; 0,6520 -0,05 [-0,29; 0,18]; 0,6509	1,58 [1,05; 2,38]; 0,0269 3,33 [1,09; 10,24]; 0,0355 0,28 [0,04; 0,51]; 0,0212
	SUE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	31	0	24	2 (8,3)	38	4 (10,5)	0,14 [0,01; 2,42]; 0,1742 0,12 [0,01; 2,35]; 0,1633 -0,11 [-0,20; -0,01]; 0,0345	0,79 [0,16; 3,99]; 0,7773 0,77 [0,13; 4,58]; 0,7765 -0,02 [-0,17; 0,13]; 0,7707
	Schwere UE[a] ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	31	1 (3,2)	24	3 (12,5)	38	4 (10,5)	0,31 [0,04; 2,60]; 0,2786 0,28 [0,03; 2,68]; 0,2710 -0,07 [-0,19; 0,04]; 0,2162	1,19 [0,29; 4,85]; 0,8108 1,21 [0,25; 5,97]; 0,8112 0,02 [-0,14; 0,18]; 0,8140

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.

Folgende Ereignisse wurden bei der Auswertung ausgeschlossen: PT Akutes Atemnotsyndrom, PT Akute respiratorische Insuffizienz, PT Alveoläre Lungenerkrankung, PT Husten, PT Dyspnoe, PT Hypoxie, PT Lungeninfiltration, PT Husten und Auswurf, PT Atemstörung, PT Respiratorische Insuffizienz

a: Schwere UE sind definiert als UE Grad ≥3

d=Tag, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, PT=Preferred Term, RD=Risikodifferenz, RDV=Remdesivir, RR=Relatives Risiko, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE=Unerwünschtes Ereignis, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 4-103 (Anhang): Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT mit dem zbAM (Studien CAP-2, Safety-Population)

Studie CAP-2	**RDV-10d**		**zVT**	
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**
PT Lungenversagen oder ARDS	155	7 (4,5)	78	1 (1,3)
PT Sekundärinfektion	155	4 (2,6)	78	7 (9,0)
PT Kardiopulmonales Versagen	155	3 (1,9)	78	1 (1,3)
PT Übelkeit	155	1 (0,6)	78	0
PT Erbrechen	155	1 (0,6)	78	0
PT Ileus	155	0	78	1 (1,3)
PT Alanin-Amino-transferase erhöht	155	2 (1,3)	78	0
PT Ausschlag	155	2 (1,3)	78	0
PT Appetit vermindert	155	1 (0,6)	78	0
PT Erhöhtes Gesamtbilirubin	155	1 (0,6)	78	0
PT Akute Nierenschädigung	155	1 (0,6)	78	0
PT Krampfanfall	155	0	78	1 (1,3)
PT Verstärkte Schizophrenie	155	0	78	1 (1,3)
PT Verstärkte Depression	155	0	78	1 (1,3)

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.

ARDS=Akutes Lungenversagen oder akutes Atemnotsyndrom, d=Tag, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, PT=Preferred Term, RDV=Remdesivir, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

G.2 Weitere Ergebnisse – weitere Untersuchungen

Endpunkt klinischer Status

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 10 vs. 5 day RDV
Proportion of patients with Modified Recovery
Full Analysis Set

Timepoint		10 days RDV	5 days RDV
Day 5	Number of subjects with reponse, n/N (%)	34/167 (20.4)	40/162 (24.7)
	Relative Risk (95% CI)	0.82 (0.55, 1.23)	
	p-value	0.3480	
	Odds Ratio (95% CI)	0.78 (0.46, 1.31)	
	p-value	0.3474	
	Peto Odds Ratio (95% CI)	0.78 (0.47, 1.31)	
	p-value	0.3475	
	Risk Difference (95% CI)	-0.04 (-0.13, 0.05)	
	p-value	0.3466	
Day 7	Number of subjects with reponse, n/N (%)	57/167 (34.1)	63/162 (38.9)
	Relative Risk (95% CI)	0.88 (0.66, 1.17)	
	p-value	0.3708	
	Odds Ratio (95% CI)	0.81 (0.52, 1.28)	
	p-value	0.3704	
	Peto Odds Ratio (95% CI)	0.81 (0.52, 1.28)	
	p-value	0.3709	
	Risk Difference (95% CI)	-0.05 (-0.15, 0.06)	
	p-value	0.3698	
Day 11	Number of subjects with reponse, n/N (%)	91/167 (54.5)	100/162 (61.7)
	Relative Risk (95% CI)	0.88 (0.73, 1.06)	
	p-value	0.1844	
	Odds Ratio (95% CI)	0.74 (0.48, 1.15)	
	p-value	0.1840	
	Peto Odds Ratio (95% CI)	0.74 (0.48, 1.15)	
	p-value	0.1842	
	Risk Difference (95% CI)	-0.07 (-0.18, 0.03)	
	p-value	0.1822	

Analysis based on patients with non-missing values at the respective timepoint
RR, ORs and RD estimated using Mantel-Haenszel method. 95% confidence intervals and p-values constructed using normal approximation (Wald test).
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; RR=Relative Risk; OR=Odds Ratio; RD=Risk Difference; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 10 vs. 5 day RDV
Proportion of patients with Modified Recovery
Full Analysis Set

Timepoint		10 days RDV	5 days RDV
Day 14	Number of subjects with reponse, n/N (%)	100/167 (59.9)	110/162 (67.9)
	Relative Risk (95% CI)	0.88 (0.75, 1.04)	
	p-value	0.1310	
	Odds Ratio (95% CI)	0.71 (0.45, 1.11)	
	p-value	0.1307	
	Peto Odds Ratio (95% CI)	0.71 (0.45, 1.11)	
	p-value	0.1307	
	Risk Difference (95% CI)	-0.08 (-0.18, 0.02)	
	p-value	0.1285	
Day 28	Number of subjects with reponse, n/N (%)	119/167 (71.3)	133/162 (82.1)
	Relative Risk (95% CI)	0.87 (0.77, 0.98)	
	p-value	0.0209	
	Odds Ratio (95% CI)	0.54 (0.32, 0.91)	
	p-value	0.0212	
	Peto Odds Ratio (95% CI)	0.55 (0.33, 0.91)	
	p-value	0.0204	
	Risk Difference (95% CI)	-0.11 (-0.20, -0.02)	
	p-value	0.0189	
Last assessment	Number of subjects with reponse, n/N (%)	120/167 (71.9)	133/162 (82.1)
	Relative Risk (95% CI)	0.88 (0.78, 0.99)	
	p-value	0.0283	
	Odds Ratio (95% CI)	0.56 (0.33, 0.94)	
	p-value	0.0286	
	Peto Odds Ratio (95% CI)	0.56 (0.34, 0.94)	
	p-value	0.0278	
	Risk Difference (95% CI)	-0.10 (-0.19, -0.01)	
	p-value	0.0260	

Analysis based on patients with non-missing values at the respective timepoint
RR, ORs and RD estimated using Mantel-Haenszel method. 95% confidence intervals and p-values constructed using normal approximation (Wald test).
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; RR=Relative Risk; OR=Odds Ratio; RD=Risk Difference; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 10 vs. 5 day RDV
Time to Modified Recovery
Full Analysis Set

	10 days RDV (N=167)	5 days RDV (N=162)
Number of subjects with events, n (%)	120 (71.9)	133 (82.1)
Number of censored subjects, n (%)	47 (28.1)	29 (17.9)
Kaplan-Meier Quartiles of Time to Event (days)		
25%-ile (95% CI)	6.0 (5.0, 7.0)	5.0 (5.0, 6.0)
Median (95% CI)	10.0 (9.0, 11.0)	9.0 (8.0, 10.0)
75%-ile (95% CI)	26.0 (16.0, NE)	15.0 (12.0, 19.0)
Analysis 10 days RDV vs. 5 days RDV		
Hazard Ratio (95% CI)	0.76 (0.59, 0.97)	
p-value	0.0237	
Analysis 10 days RDV vs. 5 days RDV adjusted for Baseline Clinical Status		
Hazard Ratio (95% CI)	0.79 (0.62, 1.01)	
Competing Risk Analysis		
Number of competing risk events, n (%)	21 (12.6)	21 (13.0)
Hazard Ratio (95% CI)	0.83 (0.65, 1.06)	

95% CI for Kaplan-Meier Quartiles computed using the method of Brookmeyer and Crowley.
Hazard ratios with 95% Wald confidence interval estimated using Cox regression model with treatment as covariate. Adjusted analysis also includes clinical status at baseline as covariate.
p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.
Competing Risk analysis: Deaths regarded as competing risk events. Hazard Ratios adjusted for clinical status at baseline.
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 10 vs. 5 day RDV
Kaplan-Meier Plot of Time to Modified Recovery
Full Analysis Set

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 10 vs. 5 day RDV
Duration of Hospitalization from Day 1 (Days)
Full Analysis Set

	10 days RDV		5 days RDV		10 days RDV vs. 5 days RDV		
	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	Mean Difference (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI)
Overall	105	10.4 (5.76)	114	10.6 (5.76)	-0.14 (-1.67, 1.38)	0.8543	-0.02 (-0.29, 0.24)

Only subjects who were discharged alive on or prior to Day 28 are included in the analysis.
N=Number of subjects included in the analysis, SD: Standard Deviation; CI=Confidence Interval
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 10 vs. 5 day RDV
Change from Baseline of Clinical Status (7-Point Ordinal Scale)
Full Analysis Set

	10 days RDV (N=167)				5 days RDV (N=162)				10 days RDV vs. 5 days RDV		
	Value at Timepoint		Change from Baseline		Value at Timepoint		Change from Baseline		Mean Difference of		
Timepoint	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	Change from Baseline (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI)
Baseline	167	3.65 (0.48)			162	3.70 (0.46)					
Day 1	167	3.56 (0.58)	167	-0.08 (0.35)	162	3.61 (0.57)	162	-0.09 (0.34)	0.00 (-0.07, 0.08)	0.9462	0.01 (-0.21, 0.22)
Day 2	167	3.40 (0.80)	167	-0.25 (0.68)	162	3.56 (0.74)	162	-0.14 (0.65)	-0.10 (-0.25, 0.04)	0.1578	-0.16 (-0.37, 0.06)
Day 3	167	3.40 (0.99)	167	-0.25 (0.86)	162	3.57 (0.93)	162	-0.12 (0.84)	-0.13 (-0.31, 0.06)	0.1707	-0.15 (-0.37, 0.07)
Day 4	167	3.47 (1.23)	167	-0.17 (1.07)	162	3.68 (1.06)	162	-0.02 (0.99)	-0.16 (-0.38, 0.07)	0.1727	-0.15 (-0.37, 0.07)
Day 5	167	3.71 (1.57)	167	0.06 (1.40)	162	3.95 (1.41)	162	0.25 (1.31)	-0.19 (-0.49, 0.10)	0.1955	-0.14 (-0.36, 0.07)
Day 6	167	3.87 (1.71)	167	0.23 (1.54)	162	4.14 (1.66)	162	0.44 (1.53)	-0.21 (-0.54, 0.12)	0.2128	-0.14 (-0.35, 0.08)
Day 7	167	4.11 (1.88)	167	0.47 (1.71)	162	4.43 (1.91)	162	0.73 (1.79)	-0.26 (-0.64, 0.12)	0.1764	-0.15 (-0.37, 0.07)
Day 8	167	4.28 (2.01)	167	0.63 (1.83)	162	4.55 (2.00)	162	0.85 (1.89)	-0.22 (-0.62, 0.18)	0.2892	-0.12 (-0.33, 0.10)
Day 9	167	4.42 (2.12)	167	0.77 (1.93)	162	4.77 (2.10)	162	1.07 (2.00)	-0.30 (-0.72, 0.13)	0.1725	-0.15 (-0.37, 0.07)
Day 10	167	4.62 (2.20)	167	0.97 (2.01)	162	4.94 (2.13)	162	1.24 (2.00)	-0.27 (-0.70, 0.16)	0.2212	-0.13 (-0.35, 0.08)
Day 11	167	4.80 (2.29)	167	1.15 (2.08)	162	5.14 (2.15)	162	1.44 (2.02)	-0.29 (-0.74, 0.15)	0.1926	-0.14 (-0.36, 0.07)
Day 12	167	4.92 (2.32)	167	1.27 (2.11)	162	5.22 (2.17)	162	1.52 (2.05)	-0.26 (-0.70, 0.19)	0.2654	-0.12 (-0.34, 0.09)
Day 13	167	4.98 (2.32)	167	1.34 (2.10)	162	5.34 (2.13)	162	1.64 (2.02)	-0.31 (-0.75, 0.14)	0.1772	-0.15 (-0.36, 0.07)
Day 14	167	5.02 (2.33)	167	1.37 (2.11)	162	5.38 (2.15)	162	1.68 (2.05)	-0.31 (-0.76, 0.14)	0.1797	-0.15 (-0.36, 0.07)
Day 28	167	5.49 (2.33)	167	1.84 (2.12)	162	5.89 (2.11)	162	2.19 (2.01)	-0.35 (-0.79, 0.10)	0.1273	-0.17 (-0.38, 0.05)
Last assessment	167	5.51 (2.33)	167	1.87 (2.12)	162	5.92 (2.11)	162	2.22 (2.01)	-0.35 (-0.80, 0.09)	0.1202	-0.17 (-0.39, 0.05)

N=Number of subjects included in the analysis, SD: Standard Deviation; CI=Confidence Interval
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 10 vs. 5 day RDV
Days on Oxygen for Subjects who were Discharged Alive on or Prior to Day 14
Full Analysis Set

	10 days RDV		5 days RDV		10 days RDV vs. 5 days RDV		
	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	Mean Difference (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI)
Overall	88	6.0 (2.87)	92	6.4 (3.13)	-0.31 (-1.19, 0.56)	0.4839	-0.10 (-0.40, 0.19)

N=Number of subjects included in the analysis, SD: Standard Deviation; CI=Confidence Interval
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 10 vs. 5 day RDV
Proportion of patients with Room Air for Subjects Not on Room Air at Baseline
Full Analysis Set

Timepoint		10 days RDV	5 days RDV
Day 5	Number of subjects with reponse, n/N (%)	34/167 (20.4)	40/162 (24.7)
	Relative Risk (95% CI)	0.82 (0.55, 1.23)	
	p-value	0.3480	
	Odds Ratio (95% CI)	0.78 (0.46, 1.31)	
	p-value	0.3474	
	Peto Odds Ratio (95% CI)	0.78 (0.47, 1.31)	
	p-value	0.3475	
	Risk Difference (95% CI)	-0.04 (-0.13, 0.05)	
	p-value	0.3466	
Day 7	Number of subjects with reponse, n/N (%)	57/167 (34.1)	63/162 (38.9)
	Relative Risk (95% CI)	0.88 (0.66, 1.17)	
	p-value	0.3708	
	Odds Ratio (95% CI)	0.81 (0.52, 1.28)	
	p-value	0.3704	
	Peto Odds Ratio (95% CI)	0.81 (0.52, 1.28)	
	p-value	0.3709	
	Risk Difference (95% CI)	-0.05 (-0.15, 0.06)	
	p-value	0.3698	
Day 11	Number of subjects with reponse, n/N (%)	91/167 (54.5)	100/162 (61.7)
	Relative Risk (95% CI)	0.88 (0.73, 1.06)	
	p-value	0.1844	
	Odds Ratio (95% CI)	0.74 (0.48, 1.15)	
	p-value	0.1840	
	Peto Odds Ratio (95% CI)	0.74 (0.48, 1.15)	
	p-value	0.1842	
	Risk Difference (95% CI)	-0.07 (-0.18, 0.03)	
	p-value	0.1822	

Analysis based on patients with non-missing values at the respective timepoint
RR, ORs and RD estimated using Mantel-Haenszel method. 95% confidence intervals and p-values constructed using normal approximation (Wald test).
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; RR=Relative Risk; OR=Odds Ratio; RD=Risk Difference; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 10 vs. 5 day RDV
Proportion of patients with Room Air for Subjects Not on Room Air at Baseline
Full Analysis Set

Timepoint		10 days RDV	5 days RDV
Day 14	Number of subjects with reponse, n/N (%)	100/167 (59.9)	110/162 (67.9)
	Relative Risk (95% CI)	0.88 (0.75, 1.04)	
	p-value	0.1310	
	Odds Ratio (95% CI)	0.71 (0.45, 1.11)	
	p-value	0.1307	
	Peto Odds Ratio (95% CI)	0.71 (0.45, 1.11)	
	p-value	0.1307	
	Risk Difference (95% CI)	-0.08 (-0.18, 0.02)	
	p-value	0.1285	
Day 28	Number of subjects with reponse, n/N (%)	119/167 (71.3)	133/162 (82.1)
	Relative Risk (95% CI)	0.87 (0.77, 0.98)	
	p-value	0.0209	
	Odds Ratio (95% CI)	0.54 (0.32, 0.91)	
	p-value	0.0212	
	Peto Odds Ratio (95% CI)	0.55 (0.33, 0.91)	
	p-value	0.0204	
	Risk Difference (95% CI)	-0.11 (-0.20, -0.02)	
	p-value	0.0189	
Last assessment	Number of subjects with reponse, n/N (%)	120/167 (71.9)	133/162 (82.1)
	Relative Risk (95% CI)	0.88 (0.78, 0.99)	
	p-value	0.0283	
	Odds Ratio (95% CI)	0.56 (0.33, 0.94)	
	p-value	0.0286	
	Peto Odds Ratio (95% CI)	0.56 (0.34, 0.94)	
	p-value	0.0278	
	Risk Difference (95% CI)	-0.10 (-0.19, -0.01)	
	p-value	0.0260	

Analysis based on patients with non-missing values at the respective timepoint
RR, ORs and RD estimated using Mantel-Haenszel method. 95% confidence intervals and p-values constructed using normal approximation (Wald test).
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; RR=Relative Risk; OR=Odds Ratio; RD=Risk Difference; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 10 vs. 5 day RDV
Time to Room Air for Subjects Not on Room Air at Baseline
Full Analysis Set

	10 days RDV (N=167)	5 days RDV (N=162)
Number of subjects with events, n (%)	120 (71.9)	133 (82.1)
Number of censored subjects, n (%)	47 (28.1)	29 (17.9)
Kaplan-Meier Quartiles of Time to Event (days)		
25%-ile (95% CI)	6.0 (5.0, 7.0)	5.0 (5.0, 6.0)
Median (95% CI)	10.0 (9.0, 11.0)	9.0 (8.0, 10.0)
75%-ile (95% CI)	26.0 (16.0, NE)	15.0 (12.0, 19.0)
Analysis 10 days RDV vs. 5 days RDV		
Hazard Ratio (95% CI)	0.76 (0.59, 0.97)	
p-value	0.0237	
Analysis 10 days RDV vs. 5 days RDV adjusted for Baseline Clinical Status		
Hazard Ratio (95% CI)	0.79 (0.62, 1.01)	
Competing Risk Analysis		
Number of competing risk events, n (%)	21 (12.6)	21 (13.0)
Hazard Ratio (95% CI)	0.83 (0.65, 1.06)	

95% CI for Kaplan-Meier Quartiles computed using the method of Brookmeyer and Crowley.
Hazard ratios with 95% Wald confidence interval estimated using Cox regression model with treatment as covariate. Adjusted analysis also includes clinical status at baseline as covariate.
p-Value for hazard ratios from 2-sided log-rank test.
Competing Risk analysis: Deaths regarded as competing risk events. Hazard Ratios adjusted for clinical status at baseline.
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; NE=Not estimable; CI=Confidence Interval
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 10 vs. 5 day RDV
Kaplan-Meier Plot of Time to Room Air for Subjects Not on Room Air at Baseline
Full Analysis Set

Endpunkt unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-104 (Anhang): Ergebnisse für jegliche UE getrennt nach SOC und PT, die eine nicht patientenrelevante Veränderung in einem Laborparameter darstellen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie GS5773-A, Safety-Population)

Studie GS5773-A	**RDV-5d**		**RDV-10d**	
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**
PT Alanin-Amino-transferase erhöht	-	-	167	12 (7,2)
PT Aspartat-Amino-transferase erhöht	-	-	167	11 (6,6)
PT Hypokaliämie	-	-	167	12 (7,2)
PT Hypotonie	-	-	167	11 (6,6)

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.

d=Tag, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, PT=Preferred Term, RDV=Remdesivir, SOC=System Organ Class

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 5 days RDV
Incidence of Adverse Events leading to discontinuation of study drugs by SOC and PT
Safety Analysis Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	5 days RDV (N=162) n (%)
Subjects with events	8 (4.9)
Investigations	6 (3.7)
Transaminases increased	3 (1.9)
Blood creatinine increased	1 (0.6)
Hepatic enzyme increased	1 (0.6)
Liver function test increased	1 (0.6)
Blood and lymphatic system disorders	1 (0.6)
Thrombocytopenia	1 (0.6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (0.6)
Respiratory failure	1 (0.6)

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
MedDRA v22.1 coding dictionary applied.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 10 days RDV
Incidence of Adverse Events leading to discontinuation of study drugs by SOC and PT
Safety Analysis Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	10 days RDV (N=167) n (%)
Subjects with events	19 (11.4)
Investigations	8 (4.8)
Alanine aminotransferase increased	3 (1.8)
Aspartate aminotransferase increased	2 (1.2)
Liver function test increased	2 (1.2)
Glomerular filtration rate decreased	1 (0.6)
Hepatic enzyme increased	1 (0.6)
Transaminases increased	1 (0.6)
Renal and urinary disorders	6 (3.6)
Acute kidney injury	5 (3.0)
Renal failure	1 (0.6)
Blood and lymphatic system disorders	1 (0.6)
Anaemia	1 (0.6)
General disorders and administration site conditions	1 (0.6)
Injection site erythema	1 (0.6)
Hepatobiliary disorders	1 (0.6)
Hypertransaminasaemia	1 (0.6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (0.6)
Acute respiratory failure	1 (0.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (0.6)
Rash	1 (0.6)

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
MedDRA v22.1 coding dictionary applied.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Tabelle 4-105 (Anhang): Ergebnisse für UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie GS5773-A, Safety-Population)

Studie GS5773-A	**RDV-5d**		**RDV-10d**	
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**
Gesamtrate UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	162	112 (69,1)	167	113 (67,7)
SUE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	162	20 (12,3)	167	30 (18,0)
Schwere UE[a] ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	162	37 (22,8)	167	48 (28,7)

Die Analyse wurde mit der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.

Folgende Ereignisse wurden bei der Auswertung ausgeschlossen: PT Akutes Atemnotsyndrom, PT Akute respiratorische Insuffizienz, PT Alveoläre Lungenerkrankung, PT Husten, PT Dyspnoe, PT Hypoxie, PT Lungeninfiltration, PT Husten und Auswurf, PT Atemstörung, PT Respiratorische Insuffizienz

a: Schwere UE sind definiert als UE Grad ≥3

d=Tag, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, RDV=Remdesivir, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE=Unerwünschtes Ereignis

Anhang 4-H: Weitere Subgruppenanalysen

H.1 Weitere Subgruppenergebnisse – RCT

Ergebnisse zu dem Vergleich von RDV-5d vs. SoC

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5774 (Part A Final Analysis) - (Cutoff Date: 20MAY2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 5 days RDV versus SOC
Proportion of patients dead - Subgroup analysis
Full Analysis Set

Timepoint	Subgroup Level	5 days RDV n/ N (%)	SOC n/ N (%)	5 days RDV vs. SOC RR (95% CI)	p-Value	OR (95% CI)	p-Value	Peto OR (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Last assessment	Age									0.9725
	< 65 years	0/ 26 (0.0)	1/ 26 (3.8)	0.33 (0.01, 7.82)	0.4950	0.32 (0.01, 8.24)	0.4924	0.14 (0.00, 6.82)	0.3173	
	>= 65 years	0/ 5 (0.0)	3/ 12 (25.0)	0.31 (0.02, 5.09)	0.4119	0.25 (0.01, 5.72)	0.3830	0.20 (0.01, 2.82)	0.2320	
	Gender									0.9385
	female	0/ 16 (0.0)	1/ 13 (7.7)	0.27 (0.01, 6.23)	0.4169	0.25 (0.01, 6.74)	0.4114	0.11 (0.00, 5.53)	0.2673	
	male	0/ 15 (0.0)	3/ 25 (12.0)	0.23 (0.01, 4.21)	0.3231	0.21 (0.01, 4.30)	0.3093	0.19 (0.02, 2.04)	0.1684	
	Oxygen support status									NE
	High-Flow Oxygen	0/ 2 (0.0)	0/ 2 (0.0)	NE		NE		NE		
	Low-Flow Oxygen	0/ 29 (0.0)	4/ 36 (11.1)	0.14 (0.01, 2.45)	0.1765	0.12 (0.01, 2.37)	0.1649	0.15 (0.02, 1.13)	0.0660	
	Region									0.8067
	Europe	0/ 24 (0.0)	2/ 25 (8.0)	0.21 (0.01, 4.12)	0.3027	0.19 (0.01, 4.21)	0.2948	0.14 (0.01, 2.23)	0.1614	
	Rest of world	0/ 7 (0.0)	2/ 13 (15.4)	0.35 (0.02, 6.42)	0.4794	0.31 (0.01, 7.32)	0.4653	0.20 (0.01, 3.90)	0.2863	
	Comorbidities									NE
	no medical history in high risk categories	0/ 10 (0.0)	0/ 8 (0.0)	NE		NE		NE		
	exactly one medical history in high risk categories	0/ 8 (0.0)	0/ 10 (0.0)	NE		NE		NE		
	at least two medical histories in high-risk categories	0/ 13 (0.0)	4/ 20 (20.0)	0.17 (0.01, 2.86)	0.2166	0.14 (0.01, 2.75)	0.1934	0.16 (0.02, 1.33)	0.0903	
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1									0.8883
	<=7 days	0/ 10 (0.0)	1/ 8 (12.5)	0.27 (0.01, 5.92)	0.4079	0.24 (0.01, 6.69)	0.3990	0.11 (0.00, 5.44)	0.2636	
	>7 days	0/ 21 (0.0)	3/ 30 (10.0)	0.20 (0.01, 3.70)	0.2807	0.18 (0.01, 3.73)	0.2694	0.17 (0.02, 1.78)	0.1391	

Analysis based on patients with non-missing values at the respective timepoint
RR and ORs estimated using Mantel-Haenszel method. 95% confidence intervals and p-values constructed using normal approximation (Wald test).
If overall number of events is less than 1% in either arm and overall Peto Odds Ratio lies within 0.37 - 2.69, p-Value for interaction is calculated from test for heterogeneity of the Peto Odds Ratio in the subgroups using Cochrane`s Q statistic. In all other cases heterogeneity of the Relative Risks is analyzed.
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; OR=Odds Ratio; RR=Relative Risk; NE=Not estimable
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5774 (Part A Final Analysis) - (Cutoff Date: 20MAY2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 5 days RDV versus SOC
Proportion of patients with Recovery - Subgroup analysis
Full Analysis Set

Timepoint	Subgroup Level	5 days RDV n/ N (%)	SOC n/ N (%)	5 days RDV vs. SOC RR (95% CI)	p-Value	OR (95% CI)	p-Value	Peto OR (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Day 14	Age									0.3911
	< 65 years	21/ 26 (80.8)	19/ 26 (73.1)	1.11 (0.82, 1.49)	0.5123	1.55 (0.42, 5.70)	0.5119	1.53 (0.43, 5.49)	0.5145	
	>= 65 years	3/ 5 (60.0)	4/ 12 (33.3)	1.80 (0.62, 5.27)	0.2832	3.00 (0.35, 25.87)	0.3176	2.82 (0.36, 22.04)	0.3234	
	Gender									0.3575
	female	13/ 16 (81.3)	10/ 13 (76.9)	1.06 (0.72, 1.54)	0.7775	1.30 (0.21, 7.87)	0.7751	1.29 (0.22, 7.61)	0.7786	
	male	11/ 15 (73.3)	13/ 25 (52.0)	1.41 (0.87, 2.29)	0.1645	2.54 (0.63, 10.17)	0.1882	2.38 (0.65, 8.64)	0.1880	
	Oxygen support status									0.3245
	High-Flow Oxygen	0/ 2 (0.0)	1/ 2 (50.0)	0.33 (0.02, 5.33)	0.4373	0.20 (0.00, 8.82)	0.4049	0.14 (0.00, 6.82)	0.3173	
	Low-Flow Oxygen	24/ 29 (82.8)	22/ 36 (61.1)	1.35 (0.99, 1.84)	0.0545	3.05 (0.94, 9.88)	0.0622	2.80 (0.96, 8.14)	0.0584	
	Region									0.1672
	Europe	19/ 24 (79.2)	13/ 25 (52.0)	1.52 (0.99, 2.34)	0.0548	3.51 (1.00, 12.36)	0.0508	3.24 (1.01, 10.37)	0.0481	
	Rest of world	5/ 7 (71.4)	10/ 13 (76.9)	0.93 (0.53, 1.62)	0.7936	0.75 (0.09, 6.04)	0.7870	0.76 (0.10, 5.99)	0.7919	
	Comorbidities									0.2209
	no medical history in high risk categories	6/ 10 (60.0)	6/ 8 (75.0)	0.80 (0.42, 1.52)	0.4978	0.50 (0.07, 3.85)	0.5054	0.53 (0.08, 3.59)	0.5145	
	exactly one medical history in high risk categories	6/ 8 (75.0)	5/ 10 (50.0)	1.50 (0.72, 3.14)	0.2814	3.00 (0.40, 22.71)	0.2875	2.70 (0.42, 17.23)	0.2934	
	at least two medical histories in high-risk categories	12/ 13 (92.3)	12/ 20 (60.0)	1.54 (1.04, 2.27)	0.0307	8.00 (0.86, 74.22)	0.0673	4.85 (1.04, 22.72)	0.0450	
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1									0.4157
	<=7 days	7/ 10 (70.0)	3/ 8 (37.5)	1.87 (0.70, 4.99)	0.2130	3.89 (0.54, 27.87)	0.1765	3.47 (0.56, 21.36)	0.1802	
	>7 days	17/ 21 (81.0)	20/ 30 (66.7)	1.21 (0.88, 1.68)	0.2448	2.13 (0.56, 8.02)	0.2658	2.02 (0.59, 6.96)	0.2653	

Analysis based on patients with non-missing values at the respective timepoint
RR and ORs estimated using Mantel-Haenszel method. 95% confidence intervals and p-values constructed using normal approximation (Wald test).
If overall number of events is less than 1% in either arm and overall Peto Odds Ratio lies within 0.37 - 2.69, p-Value for interaction is calculated from test for heterogeneity of the Peto Odds Ratio in the subgroups using Cochrane`s Q statistic. In all other cases heterogeneity of the Relative Risks is analyzed.
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; OR=Odds Ratio; RR=Relative Risk; NE=Not estimable
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5774 (Part A Final Analysis) - (Cutoff Date: 20MAY2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 5 days RDV versus SOC
Proportion of patients with Recovery - Subgroup analysis
Full Analysis Set

Timepoint	Subgroup Level	5 days RDV n/ N (%)	SOC n/ N (%)	5 days RDV vs. SOC RR (95% CI)	p-Value	OR (95% CI)	p-Value	Peto OR (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Last assessment	Age									0.2559
	< 65 years	24/ 26 (92.3)	23/ 26 (88.5)	1.04 (0.87, 1.25)	0.6388	1.57 (0.24, 10.24)	0.6402	1.54 (0.25, 9.58)	0.6413	
	>= 65 years	4/ 5 (80.0)	6/ 12 (50.0)	1.60 (0.78, 3.27)	0.1980	4.00 (0.34, 47.11)	0.2706	3.21 (0.41, 25.08)	0.2666	
	Gender									0.6926
	female	15/ 16 (93.8)	11/ 13 (84.6)	1.11 (0.85, 1.44)	0.4467	2.73 (0.22, 34.01)	0.4358	2.59 (0.24, 27.45)	0.4299	
	male	13/ 15 (86.7)	18/ 25 (72.0)	1.20 (0.88, 1.65)	0.2485	2.53 (0.45, 14.20)	0.2923	2.27 (0.50, 10.32)	0.2883	
	Oxygen support status									0.1585
	High-Flow Oxygen	0/ 2 (0.0)	2/ 2 (100.0)	0.20 (0.02, 2.64)	0.2215	0.04 (0.00, 2.93)	0.1418	0.05 (0.00, 1.48)	0.0833	
	Low-Flow Oxygen	28/ 29 (96.6)	27/ 36 (75.0)	1.29 (1.05, 1.57)	0.0137	9.33 (1.11, 78.74)	0.0401	5.10 (1.33, 19.59)	0.0175	
	Region									0.3389
	Europe	22/ 24 (91.7)	18/ 25 (72.0)	1.27 (0.97, 1.67)	0.0825	4.28 (0.79, 23.19)	0.0920	3.61 (0.86, 15.13)	0.0786	
	Rest of world	6/ 7 (85.7)	11/ 13 (84.6)	1.01 (0.69, 1.48)	0.9471	1.09 (0.08, 14.66)	0.9477	1.09 (0.09, 13.33)	0.9490	
	Comorbidities									0.0376
	no medical history in high risk categories	9/ 10 (90.0)	8/ 8 (100.0)	0.90 (0.73, 1.11)	0.3175	0.37 (0.01, 10.43)	0.5613	0.17 (0.00, 8.54)	0.3711	
	exactly one medical history in high risk categories	6/ 8 (75.0)	7/ 10 (70.0)	1.07 (0.61, 1.89)	0.8124	1.29 (0.16, 10.45)	0.8141	1.27 (0.17, 9.51)	0.8191	
	at least two medical histories in high-risk categories	13/ 13 (100.0)	14/ 20 (70.0)	1.43 (1.07, 1.90)	0.0148	12.10 (0.62, 236.02)	0.0999	7.07 (1.19, 42.03)	0.0316	
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1									0.1885
	<=7 days	9/ 10 (90.0)	4/ 8 (50.0)	1.80 (0.87, 3.71)	0.1111	9.00 (0.75, 108.31)	0.0834	6.57 (0.87, 49.41)	0.0673	
	>7 days	19/ 21 (90.5)	25/ 30 (83.3)	1.09 (0.88, 1.34)	0.4467	1.90 (0.33, 10.88)	0.4709	1.81 (0.36, 8.99)	0.4701	

Analysis based on patients with non-missing values at the respective timepoint
RR and ORs estimated using Mantel-Haenszel method. 95% confidence intervals and p-values constructed using normal approximation (Wald test).
If overall number of events is less than 1% in either arm and overall Peto Odds Ratio lies within 0.37 - 2.69, p-Value for interaction is calculated from test for heterogeneity of the Peto Odds Ratio in the subgroups using Cochrane`s Q statistic. In all other cases heterogeneity of the Relative Risks is analyzed.
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; OR=Odds Ratio; RR=Relative Risk; NE=Not estimable
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5774 (Part A Final Analysis) - (Cutoff Date: 20MAY2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 5 days RDV versus SOC
Proportion of patients with Clinical Improvement >= 2-Point from Baseline - Subgroup analysis
Full Analysis Set

Timepoint	Subgroup Level	5 days RDV n/ N (%)	SOC n/ N (%)	5 days RDV vs. SOC RR (95% CI)	p-Value	OR (95% CI)	p-Value	Peto OR (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Day 14	Age									0.3911
	< 65 years	21/ 26 (80.8)	19/ 26 (73.1)	1.11 (0.82, 1.49)	0.5123	1.55 (0.42, 5.70)	0.5119	1.53 (0.43, 5.49)	0.5145	
	>= 65 years	3/ 5 (60.0)	4/ 12 (33.3)	1.80 (0.62, 5.27)	0.2832	3.00 (0.35, 25.87)	0.3176	2.82 (0.36, 22.04)	0.3234	
	Gender									0.3575
	female	13/ 16 (81.3)	10/ 13 (76.9)	1.06 (0.72, 1.54)	0.7775	1.30 (0.21, 7.87)	0.7751	1.29 (0.22, 7.61)	0.7786	
	male	11/ 15 (73.3)	13/ 25 (52.0)	1.41 (0.87, 2.29)	0.1645	2.54 (0.63, 10.17)	0.1882	2.38 (0.65, 8.64)	0.1880	
	Oxygen support status									0.3245
	High-Flow Oxygen	0/ 2 (0.0)	1/ 2 (50.0)	0.33 (0.02, 5.33)	0.4373	0.20 (0.00, 8.82)	0.4049	0.14 (0.00, 6.82)	0.3173	
	Low-Flow Oxygen	24/ 29 (82.8)	22/ 36 (61.1)	1.35 (0.99, 1.84)	0.0545	3.05 (0.94, 9.88)	0.0622	2.80 (0.96, 8.14)	0.0584	
	Region									0.1672
	Europe	19/ 24 (79.2)	13/ 25 (52.0)	1.52 (0.99, 2.34)	0.0548	3.51 (1.00, 12.36)	0.0508	3.24 (1.01, 10.37)	0.0481	
	Rest of world	5/ 7 (71.4)	10/ 13 (76.9)	0.93 (0.53, 1.62)	0.7936	0.75 (0.09, 6.04)	0.7870	0.76 (0.10, 5.99)	0.7919	
	Comorbidities									0.2209
	no medical history in high risk categories	6/ 10 (60.0)	6/ 8 (75.0)	0.80 (0.42, 1.52)	0.4978	0.50 (0.07, 3.85)	0.5054	0.53 (0.08, 3.59)	0.5145	
	exactly one medical history in high risk categories	6/ 8 (75.0)	5/ 10 (50.0)	1.50 (0.72, 3.14)	0.2814	3.00 (0.40, 22.71)	0.2875	2.70 (0.42, 17.23)	0.2934	
	at least two medical histories in high-risk categories	12/ 13 (92.3)	12/ 20 (60.0)	1.54 (1.04, 2.27)	0.0307	8.00 (0.86, 74.22)	0.0673	4.85 (1.04, 22.72)	0.0450	
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1									0.4157
	<=7 days	7/ 10 (70.0)	3/ 8 (37.5)	1.87 (0.70, 4.99)	0.2130	3.89 (0.54, 27.87)	0.1765	3.47 (0.56, 21.36)	0.1802	
	>7 days	17/ 21 (81.0)	20/ 30 (66.7)	1.21 (0.88, 1.68)	0.2448	2.13 (0.56, 8.02)	0.2658	2.02 (0.59, 6.96)	0.2653	

Analysis based on patients with non-missing values at the respective timepoint
RR and ORs estimated using Mantel-Haenszel method. 95% confidence intervals and p-values constructed using normal approximation (Wald test).
If overall number of events is less than 1% in either arm and overall Peto Odds Ratio lies within 0.37 - 2.69, p-Value for interaction is calculated from test for heterogeneity of the Peto Odds Ratio in the subgroups using Cochrane`s Q statistic. In all other cases heterogeneity of the Relative Risks is analyzed.
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; OR=Odds Ratio; RR=Relative Risk; NE=Not estimable
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5774 (Part A Final Analysis) - (Cutoff Date: 20MAY2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 5 days RDV versus SOC
Proportion of patients with Clinical Improvement >= 2-Point from Baseline - Subgroup analysis
Full Analysis Set

Timepoint	Subgroup Level	5 days RDV n/ N (%)	SOC n/ N (%)	5 days RDV vs. SOC RR (95% CI)	p-Value	OR (95% CI)	p-Value	Peto OR (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Last assessment	Age									0.2559
	< 65 years	24/ 26 (92.3)	23/ 26 (88.5)	1.04 (0.87, 1.25)	0.6388	1.57 (0.24, 10.24)	0.6402	1.54 (0.25, 9.58)	0.6413	
	>= 65 years	4/ 5 (80.0)	6/ 12 (50.0)	1.60 (0.78, 3.27)	0.1980	4.00 (0.34, 47.11)	0.2706	3.21 (0.41, 25.08)	0.2666	
	Gender									0.6926
	female	15/ 16 (93.8)	11/ 13 (84.6)	1.11 (0.85, 1.44)	0.4467	2.73 (0.22, 34.01)	0.4358	2.59 (0.24, 27.45)	0.4299	
	male	13/ 15 (86.7)	18/ 25 (72.0)	1.20 (0.88, 1.65)	0.2485	2.53 (0.45, 14.20)	0.2923	2.27 (0.50, 10.32)	0.2883	
	Oxygen support status									0.1585
	High-Flow Oxygen	0/ 2 (0.0)	2/ 2 (100.0)	0.20 (0.02, 2.64)	0.2215	0.04 (0.00, 2.93)	0.1418	0.05 (0.00, 1.48)	0.0833	
	Low-Flow Oxygen	28/ 29 (96.6)	27/ 36 (75.0)	1.29 (1.05, 1.57)	0.0137	9.33 (1.11, 78.74)	0.0401	5.10 (1.33, 19.59)	0.0175	
	Region									0.3389
	Europe	22/ 24 (91.7)	18/ 25 (72.0)	1.27 (0.97, 1.67)	0.0825	4.28 (0.79, 23.19)	0.0920	3.61 (0.86, 15.13)	0.0786	
	Rest of world	6/ 7 (85.7)	11/ 13 (84.6)	1.01 (0.69, 1.48)	0.9471	1.09 (0.08, 14.66)	0.9477	1.09 (0.09, 13.33)	0.9490	
	Comorbidities									0.0376
	no medical history in high risk categories	9/ 10 (90.0)	8/ 8 (100.0)	0.90 (0.73, 1.11)	0.3175	0.37 (0.01, 10.43)	0.5613	0.17 (0.00, 8.54)	0.3711	
	exactly one medical history in high risk categories	6/ 8 (75.0)	7/ 10 (70.0)	1.07 (0.61, 1.89)	0.8124	1.29 (0.16, 10.45)	0.8141	1.27 (0.17, 9.51)	0.8191	
	at least two medical histories in high-risk categories	13/ 13 (100.0)	14/ 20 (70.0)	1.43 (1.07, 1.90)	0.0148	12.10 (0.62, 236.02)	0.0999	7.07 (1.19, 42.03)	0.0316	
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1									0.1885
	<=7 days	9/ 10 (90.0)	4/ 8 (50.0)	1.80 (0.87, 3.71)	0.1111	9.00 (0.75, 108.31)	0.0834	6.57 (0.87, 49.41)	0.0673	
	>7 days	19/ 21 (90.5)	25/ 30 (83.3)	1.09 (0.88, 1.34)	0.4467	1.90 (0.33, 10.88)	0.4709	1.81 (0.36, 8.99)	0.4701	

Analysis based on patients with non-missing values at the respective timepoint
RR and ORs estimated using Mantel-Haenszel method. 95% confidence intervals and p-values constructed using normal approximation (Wald test).
If overall number of events is less than 1% in either arm and overall Peto Odds Ratio lies within 0.37 - 2.69, p-Value for interaction is calculated from test for heterogeneity of the Peto Odds Ratio in the subgroups using Cochrane`s Q statistic. In all other cases heterogeneity of the Relative Risks is analyzed.
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; OR=Odds Ratio; RR=Relative Risk; NE=Not estimable
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5774 (Part A Final Analysis) - (Cutoff Date: 20MAY2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 5 days RDV versus SOC
Analysis of Proportion of patients with Serious Adverse Events - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	5 days RDV (N=31) n/ N (%)	SOC (N=38) n/ N (%)	5 days RDV vs. SOC RR (95% CI)	p-Value	OR (95% CI)	p-Value	Peto OR (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Age									0.7988
< 65 years	0/ 26 (0.0)	3/ 26 (11.5)	0.14 (0.01, 2.63)	0.1907	0.13 (0.01, 2.58)	0.1792	0.12 (0.01, 1.26)	0.0772	
>= 65 years	0/ 5 (0.0)	4/ 12 (33.3)	0.24 (0.02, 3.79)	0.3114	0.17 (0.01, 3.86)	0.2672	0.17 (0.02, 1.90)	0.1521	
Gender									0.9584
female	0/ 16 (0.0)	2/ 13 (15.4)	0.16 (0.01, 3.16)	0.2312	0.14 (0.01, 3.18)	0.2170	0.10 (0.01, 1.69)	0.1101	
male	0/ 15 (0.0)	5/ 25 (20.0)	0.15 (0.01, 2.50)	0.1849	0.12 (0.01, 2.34)	0.1620	0.17 (0.02, 1.14)	0.0675	
Oxygen support status									NE
High-Flow Oxygen	0/ 2 (0.0)	0/ 2 (0.0)	NE		NE		NE		
Low-Flow Oxygen	0/ 29 (0.0)	7/ 36 (19.4)	0.08 (0.00, 1.38)	0.0827	0.07 (0.00, 1.22)	0.0680	0.14 (0.03, 0.65)	0.0126	
Region									0.7076
Europe	0/ 24 (0.0)	4/ 25 (16.0)	0.12 (0.01, 2.04)	0.1405	0.10 (0.00, 1.92)	0.1256	0.12 (0.02, 0.94)	0.0430	
Rest of world	0/ 7 (0.0)	3/ 13 (23.1)	0.25 (0.01, 4.25)	0.3375	0.20 (0.01, 4.47)	0.3101	0.18 (0.01, 2.20)	0.1791	
Comorbidities									0.9819
no medical history in high risk categories	0/ 10 (0.0)	0/ 8 (0.0)	NE		NE		NE		
exactly one medical history in high risk categories	0/ 8 (0.0)	3/ 10 (30.0)	0.17 (0.01, 2.96)	0.2267	0.13 (0.01, 2.86)	0.1935	0.13 (0.01, 1.47)	0.0991	
at least two medical histories in high-risk categories	0/ 13 (0.0)	4/ 20 (20.0)	0.17 (0.01, 2.86)	0.2166	0.14 (0.01, 2.75)	0.1934	0.16 (0.02, 1.33)	0.0903	
Duration of Symptoms prior to Study Day 1									0.8870
<=7 days	0/ 10 (0.0)	3/ 8 (37.5)	0.12 (0.01, 1.98)	0.1370	0.07 (0.00, 1.72)	0.1053	0.08 (0.01, 0.88)	0.0393	
>7 days	0/ 21 (0.0)	4/ 30 (13.3)	0.16 (0.01, 2.76)	0.2054	0.14 (0.01, 2.69)	0.1905	0.16 (0.02, 1.28)	0.0844	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
RR and ORs estimated using Mantel-Haenszel method. 95% confidence intervals and p-values constructed using normal approximation (Wald test).
If overall number of events is less than 1% in either arm and overall Peto Odds Ratio lies within 0.37 - 2.69, p-Value for interaction is calculated from test for heterogeneity of the Peto Odds Ratio in the subgroups using Cochrane`s Q statistic. In all other cases heterogeneity of the Relative Risks is analyzed.
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; RR=Relative Risk; OR=Odds Ratio; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5774 (Part A Final Analysis) - (Cutoff Date: 20MAY2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 5 days RDV versus SOC
Analysis of Proportion of patients with Severe Adverse Events (Grade >=3) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	5 days RDV (N=31) n/ N (%)	SOC (N=38) n/ N (%)	5 days RDV vs. SOC RR (95% CI)	p-Value	OR (95% CI)	p-Value	Peto OR (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Age									0.4208
< 65 years	0/ 26 (0.0)	3/ 26 (11.5)	0.14 (0.01, 2.63)	0.1907	0.13 (0.01, 2.58)	0.1792	0.12 (0.01, 1.26)	0.0772	
>= 65 years	1/ 5 (20.0)	4/ 12 (33.3)	0.60 (0.09, 4.12)	0.6034	0.50 (0.04, 6.08)	0.5866	0.55 (0.06, 5.04)	0.5938	
Gender									0.5855
female	1/ 16 (6.3)	2/ 13 (15.4)	0.41 (0.04, 4.00)	0.4400	0.37 (0.03, 4.57)	0.4358	0.39 (0.04, 4.10)	0.4299	
male	0/ 15 (0.0)	5/ 25 (20.0)	0.15 (0.01, 2.50)	0.1849	0.12 (0.01, 2.34)	0.1620	0.17 (0.02, 1.14)	0.0675	
Oxygen support status									0.0747
High-Flow Oxygen	1/ 2 (50.0)	0/ 2 (0.0)	3.00 (0.19, 47.96)	0.4373	5.00 (0.11, 220.62)	0.4049	7.39 (0.15, 372.38)	0.3173	
Low-Flow Oxygen	0/ 29 (0.0)	7/ 36 (19.4)	0.08 (0.00, 1.38)	0.0827	0.07 (0.00, 1.22)	0.0680	0.14 (0.03, 0.65)	0.0126	
Region									0.3524
Europe	0/ 24 (0.0)	4/ 25 (16.0)	0.12 (0.01, 2.04)	0.1405	0.10 (0.00, 1.92)	0.1256	0.12 (0.02, 0.94)	0.0430	
Rest of world	1/ 7 (14.3)	3/ 13 (23.1)	0.62 (0.08, 4.90)	0.6495	0.56 (0.05, 6.63)	0.6422	0.59 (0.06, 5.57)	0.6477	
Comorbidities									0.6091
no medical history in high risk categories	0/ 10 (0.0)	0/ 8 (0.0)	NE		NE		NE		
exactly one medical history in high risk categories	1/ 8 (12.5)	3/ 10 (30.0)	0.42 (0.05, 3.28)	0.4056	0.33 (0.03, 4.04)	0.3879	0.38 (0.04, 3.38)	0.3885	
at least two medical histories in high-risk categories	0/ 13 (0.0)	4/ 20 (20.0)	0.17 (0.01, 2.86)	0.2166	0.14 (0.01, 2.75)	0.1934	0.16 (0.02, 1.33)	0.0903	
Duration of Symptoms prior to Study Day 1									0.7678
<=7 days	1/ 10 (10.0)	3/ 8 (37.5)	0.27 (0.03, 2.10)	0.2093	0.19 (0.01, 2.29)	0.1885	0.22 (0.03, 1.96)	0.1753	
>7 days	0/ 21 (0.0)	4/ 30 (13.3)	0.16 (0.01, 2.76)	0.2054	0.14 (0.01, 2.69)	0.1905	0.16 (0.02, 1.28)	0.0844	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
RR and ORs estimated using Mantel-Haenszel method. 95% confidence intervals and p-values constructed using normal approximation (Wald test).
If overall number of events is less than 1% in either arm and overall Peto Odds Ratio lies within 0.37 - 2.69, p-Value for interaction is calculated from test for heterogeneity of the Peto Odds Ratio in the subgroups using Cochrane`s Q statistic. In all other cases heterogeneity of the Relative Risks is analyzed.
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; RR=Relative Risk; OR=Odds Ratio; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5774 (Part A Final Analysis) - (Cutoff Date: 20MAY2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 5 days RDV versus SOC
Analysis of Proportion of patients with Adverse Events leading to discontinuation of study drug - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	5 days RDV (N=31) n/ N (%)	SOC (N=38) n/ N (%)	5 days RDV vs. SOC RR (95% CI)	p-Value	OR (95% CI)	p-Value	Peto OR (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Age									NE
< 65 years	0/ 26 (0.0)	NA	NE		NE		NE		
>= 65 years	0/ 5 (0.0)	NA	NE		NE		NE		
Gender									NE
female	0/ 16 (0.0)	NA	NE		NE		NE		
male	0/ 15 (0.0)	NA	NE		NE		NE		
Oxygen support status									NE
High-Flow Oxygen	0/ 2 (0.0)	NA	NE		NE		NE		
Low-Flow Oxygen	0/ 29 (0.0)	NA	NE		NE		NE		
Region									NE
Europe	0/ 24 (0.0)	NA	NE		NE		NE		
Rest of world	0/ 7 (0.0)	NA	NE		NE		NE		
Comorbidities									NE
no medical history in high risk categories	0/ 10 (0.0)	NA	NE		NE		NE		
exactly one medical history in high risk categories	0/ 8 (0.0)	NA	NE		NE		NE		
at least two medical histories in high-risk categories	0/ 13 (0.0)	NA	NE		NE		NE		
Duration of Symptoms prior to Study Day 1									NE
<=7 days	0/ 10 (0.0)	NA	NE		NE		NE		
>7 days	0/ 21 (0.0)	NA	NE		NE		NE		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
RR and ORs estimated using Mantel-Haenszel method. 95% confidence intervals and p-values constructed using normal approximation (Wald test).
If overall number of events is less than 1% in either arm and overall Peto Odds Ratio lies within 0.37 - 2.69, p-Value for interaction is calculated from test for heterogeneity of the Peto Odds Ratio in the subgroups using Cochrane`s Q statistic. In all other cases heterogeneity of the Relative Risks is analyzed.
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; RR=Relative Risk; OR=Odds Ratio; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Ergebnisse zu dem Vergleich von RDV-10d vs. SoC

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5774 (Part A Final Analysis) - (Cutoff Date: 20MAY2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 10 days RDV versus SOC
Proportion of patients dead - Subgroup analysis
Full Analysis Set

Timepoint	Subgroup Level	10 days RDV n/ N (%)	SOC n/ N (%)	10 days RDV vs. SOC RR (95% CI)	p-Value	OR (95% CI)	p-Value	Peto OR (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Last assessment	Age									0.7879
	< 65 years	0/ 18 (0.0)	1/ 26 (3.8)	0.47 (0.02, 11.01)	0.6416	0.46 (0.02, 11.92)	0.6397	0.18 (0.00, 9.92)	0.4054	
	>= 65 years	0/ 6 (0.0)	3/ 12 (25.0)	0.27 (0.02, 4.44)	0.3559	0.21 (0.01, 4.76)	0.3261	0.18 (0.01, 2.35)	0.1923	
	Gender									0.6303
	female	0/ 7 (0.0)	1/ 13 (7.7)	0.58 (0.03, 12.70)	0.7316	0.56 (0.02, 15.46)	0.7291	0.21 (0.00, 13.08)	0.4631	
	male	0/ 17 (0.0)	3/ 25 (12.0)	0.21 (0.01, 3.76)	0.2864	0.18 (0.01, 3.80)	0.2727	0.17 (0.02, 1.82)	0.1431	
	Oxygen support status									NE
	High-Flow Oxygen	0/ 1 (0.0)	0/ 2 (0.0)	NE		NE		NE		
	Low-Flow Oxygen	0/ 23 (0.0)	4/ 36 (11.1)	0.17 (0.01, 3.04)	0.2292	0.15 (0.01, 2.99)	0.2164	0.18 (0.02, 1.40)	0.1007	
	Region									0.7166
	Europe	0/ 11 (0.0)	2/ 25 (8.0)	0.43 (0.02, 8.35)	0.5796	0.41 (0.02, 9.23)	0.5737	0.23 (0.01, 4.81)	0.3412	
	Rest of world	0/ 13 (0.0)	2/ 13 (15.4)	0.20 (0.01, 3.80)	0.2841	0.17 (0.01, 3.92)	0.2688	0.12 (0.01, 2.11)	0.1489	
	Comorbidities									NE
	no medical history in high risk categories	0/ 6 (0.0)	0/ 8 (0.0)	NE		NE		NE		
	exactly one medical history in high risk categories	0/ 6 (0.0)	0/ 10 (0.0)	NE		NE		NE		
	at least two medical histories in high-risk categories	0/ 12 (0.0)	4/ 20 (20.0)	0.18 (0.01, 3.07)	0.2356	0.15 (0.01, 2.98)	0.2117	0.17 (0.02, 1.43)	0.1031	
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1									0.6244
	<=7 days	0/ 4 (0.0)	1/ 8 (12.5)	0.60 (0.03, 12.15)	0.7393	0.56 (0.02, 16.77)	0.7353	0.22 (0.00, 14.26)	0.4795	
	>7 days	0/ 20 (0.0)	3/ 30 (10.0)	0.21 (0.01, 3.87)	0.2947	0.19 (0.01, 3.92)	0.2833	0.18 (0.02, 1.86)	0.1487	

Analysis based on patients with non-missing values at the respective timepoint
RR and ORs estimated using Mantel-Haenszel method. 95% confidence intervals and p-values constructed using normal approximation (Wald test).
If overall number of events is less than 1% in either arm and overall Peto Odds Ratio lies within 0.37 - 2.69, p-Value for interaction is calculated from test for heterogeneity of the Peto Odds Ratio in the subgroups using Cochrane`s Q statistic. In all other cases heterogeneity of the Relative Risks is analyzed.
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; OR=Odds Ratio; RR=Relative Risk; NE=Not estimable
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5774 (Part A Final Analysis) - (Cutoff Date: 20MAY2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 10 days RDV versus SOC
Proportion of patients with Recovery - Subgroup analysis
Full Analysis Set

Timepoint	Subgroup Level	10 days RDV n/ N (%)	SOC n/ N (%)	10 days RDV vs. SOC RR (95% CI)	p-Value	OR (95% CI)	p-Value	Peto OR (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Day 14	Age									0.1571
	< 65 years	17/ 18 (94.4)	19/ 26 (73.1)	1.29 (1.00, 1.67)	0.0521	6.26 (0.70, 56.25)	0.1014	4.07 (0.87, 18.99)	0.0741	
	>= 65 years	5/ 6 (83.3)	4/ 12 (33.3)	2.50 (1.04, 6.01)	0.0405	10.00 (0.85, 117.02)	0.0665	6.61 (0.98, 44.42)	0.0519	
	Gender									0.1010
	female	6/ 7 (85.7)	10/ 13 (76.9)	1.11 (0.73, 1.70)	0.6172	1.80 (0.15, 21.48)	0.6422	1.69 (0.18, 15.81)	0.6477	
	male	16/ 17 (94.1)	13/ 25 (52.0)	1.81 (1.22, 2.69)	0.0032	14.77 (1.69, 129.00)	0.0149	6.85 (1.83, 25.55)	0.0042	
	Oxygen support status									0.4018
	High-Flow Oxygen	0/ 1 (0.0)	1/ 2 (50.0)	0.50 (0.04, 7.10)	0.6087	0.33 (0.01, 16.80)	0.5828	0.22 (0.00, 14.26)	0.4795	
	Low-Flow Oxygen	22/ 23 (95.7)	22/ 36 (61.1)	1.57 (1.19, 2.06)	0.0014	14.00 (1.69, 115.83)	0.0144	5.99 (1.82, 19.73)	0.0032	
	Region									0.5003
	Europe	9/ 11 (81.8)	13/ 25 (52.0)	1.57 (0.98, 2.51)	0.0579	4.15 (0.74, 23.23)	0.1049	3.39 (0.81, 14.21)	0.0955	
	Rest of world	13/ 13 (100.0)	10/ 13 (76.9)	1.30 (0.97, 1.75)	0.0842	9.00 (0.42, 194.07)	0.1608	8.79 (0.83, 93.08)	0.0710	
	Comorbidities									0.4455
	no medical history in high risk categories	5/ 6 (83.3)	6/ 8 (75.0)	1.11 (0.65, 1.90)	0.7004	1.67 (0.11, 24.26)	0.7085	1.58 (0.13, 19.02)	0.7171	
	exactly one medical history in high risk categories	5/ 6 (83.3)	5/ 10 (50.0)	1.67 (0.81, 3.41)	0.1618	5.00 (0.42, 59.66)	0.2032	3.79 (0.50, 28.72)	0.1967	
	at least two medical histories in high-risk categories	12/ 12 (100.0)	12/ 20 (60.0)	1.67 (1.17, 2.38)	0.0051	17.00 (0.88, 327.39)	0.0605	7.90 (1.55, 40.18)	0.0128	
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1									0.1563
	<=7 days	4/ 4 (100.0)	3/ 8 (37.5)	2.67 (1.09, 6.52)	0.0316	14.14 (0.57, 352.00)	0.1062	10.56 (1.03, 108.64)	0.0475	
	>7 days	18/ 20 (90.0)	20/ 30 (66.7)	1.35 (1.01, 1.81)	0.0441	4.50 (0.87, 23.35)	0.0734	3.50 (0.94, 13.00)	0.0610	

Analysis based on patients with non-missing values at the respective timepoint
RR and ORs estimated using Mantel-Haenszel method. 95% confidence intervals and p-values constructed using normal approximation (Wald test).
If overall number of events is less than 1% in either arm and overall Peto Odds Ratio lies within 0.37 - 2.69, p-Value for interaction is calculated from test for heterogeneity of the Peto Odds Ratio in the subgroups using Cochrane`s Q statistic. In all other cases heterogeneity of the Relative Risks is analyzed.
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; OR=Odds Ratio; RR=Relative Risk; NE=Not estimable
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Meta-Analyse für klinischer Status (Anteil genesener Patienten [Tag 14 bzw. 15]), stratifiziert nach Sauerstoffbedarf/Beatmungsstatus zu Baseline

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5774 (Part A Final Analysis) - (Cutoff Date: 20MAY2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 10 days RDV versus SOC
Proportion of patients with Recovery - Subgroup analysis
Full Analysis Set

Timepoint	Subgroup Level	10 days RDV n/ N (%)	SOC n/ N (%)	10 days RDV vs. SOC RR (95% CI)	p-Value	OR (95% CI)	p-Value	Peto OR (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Last assessment	Age									0.0549
	< 65 years	18/ 18 (100.0)	23/ 26 (88.5)	1.13 (0.98, 1.30)	0.0835	5.51 (0.27, 113.50)	0.2688	5.90 (0.56, 62.29)	0.1400	
	>= 65 years	6/ 6 (100.0)	6/ 12 (50.0)	2.00 (1.14, 3.52)	0.0163	13.00 (0.60, 281.46)	0.1021	8.37 (1.11, 63.14)	0.0393	
	Gender									0.3476
	female	7/ 7 (100.0)	11/ 13 (84.6)	1.18 (0.94, 1.49)	0.1578	3.26 (0.14, 77.84)	0.4653	5.07 (0.26, 100.40)	0.2863	
	male	17/ 17 (100.0)	18/ 25 (72.0)	1.39 (1.09, 1.77)	0.0084	14.19 (0.75, 267.43)	0.0766	7.16 (1.40, 36.65)	0.0182	
	Oxygen support status									NE
	High-Flow Oxygen	1/ 1 (100.0)	2/ 2 (100.0)	NE		NE		NE		
	Low-Flow Oxygen	23/ 23 (100.0)	27/ 36 (75.0)	1.33 (1.10, 1.61)	0.0028	16.24 (0.90, 294.09)	0.0593	6.69 (1.58, 28.33)	0.0098	
	Region									0.3476
	Europe	11/ 11 (100.0)	18/ 25 (72.0)	1.39 (1.09, 1.77)	0.0084	9.32 (0.49, 179.19)	0.1388	5.69 (0.97, 33.27)	0.0539	
	Rest of world	13/ 13 (100.0)	11/ 13 (84.6)	1.18 (0.94, 1.49)	0.1578	5.87 (0.25, 135.15)	0.2688	8.03 (0.47, 135.95)	0.1489	
	Comorbidities									1.0000
	no medical history in high risk categories	6/ 6 (100.0)	8/ 8 (100.0)	NE		NE		NE		
	exactly one medical history in high risk categories	6/ 6 (100.0)	7/ 10 (70.0)	1.43 (0.95, 2.14)	0.0849	6.07 (0.26, 140.70)	0.2610	6.34 (0.51, 78.02)	0.1495	
	at least two medical histories in high-risk categories	12/ 12 (100.0)	14/ 20 (70.0)	1.43 (1.07, 1.90)	0.0148	11.21 (0.57, 219.37)	0.1113	6.74 (1.11, 40.95)	0.0383	
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1									0.1592
	<=7 days	4/ 4 (100.0)	4/ 8 (50.0)	2.00 (1.00, 4.00)	0.0499	9.00 (0.37, 220.93)	0.1785	7.87 (0.69, 90.03)	0.0973	
	>7 days	20/ 20 (100.0)	25/ 30 (83.3)	1.20 (1.02, 1.41)	0.0256	8.84 (0.46, 169.44)	0.1480	6.14 (0.95, 39.72)	0.0568	

Analysis based on patients with non-missing values at the respective timepoint
RR and ORs estimated using Mantel-Haenszel method. 95% confidence intervals and p-values constructed using normal approximation (Wald test).
If overall number of events is less than 1% in either arm and overall Peto Odds Ratio lies within 0.37 - 2.69, p-Value for interaction is calculated from test for heterogeneity of the Peto Odds Ratio in the subgroups using Cochrane`s Q statistic. In all other cases heterogeneity of the Relative Risks is analyzed.
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; OR=Odds Ratio; RR=Relative Risk; NE=Not estimable
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Meta-Analyse für klinischer Status (Anteil genesener Patienten [Tag 28]), stratifiziert nach Sauerstoffbedarf/Beatmungsstatus zu Baseline

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5774 (Part A Final Analysis) - (Cutoff Date: 20MAY2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 10 days RDV versus SOC
Proportion of patients with Clinical Improvement >= 2-Point from Baseline - Subgroup analysis
Full Analysis Set

Timepoint	Subgroup Level	10 days RDV n/ N (%)	SOC n/ N (%)	10 days RDV vs. SOC RR (95% CI)	p-Value	OR (95% CI)	p-Value	Peto OR (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Day 14	Age									0.1571
	< 65 years	17/ 18 (94.4)	19/ 26 (73.1)	1.29 (1.00, 1.67)	0.0521	6.26 (0.70, 56.25)	0.1014	4.07 (0.87, 18.99)	0.0741	
	>= 65 years	5/ 6 (83.3)	4/ 12 (33.3)	2.50 (1.04, 6.01)	0.0405	10.00 (0.85, 117.02)	0.0665	6.61 (0.98, 44.42)	0.0519	
	Gender									0.1010
	female	6/ 7 (85.7)	10/ 13 (76.9)	1.11 (0.73, 1.70)	0.6172	1.80 (0.15, 21.48)	0.6422	1.69 (0.18, 15.81)	0.6477	
	male	16/ 17 (94.1)	13/ 25 (52.0)	1.81 (1.22, 2.69)	0.0032	14.77 (1.69, 129.00)	0.0149	6.85 (1.83, 25.55)	0.0042	
	Oxygen support status									0.4018
	High-Flow Oxygen	0/ 1 (0.0)	1/ 2 (50.0)	0.50 (0.04, 7.10)	0.6087	0.33 (0.01, 16.80)	0.5828	0.22 (0.00, 14.26)	0.4795	
	Low-Flow Oxygen	22/ 23 (95.7)	22/ 36 (61.1)	1.57 (1.19, 2.06)	0.0014	14.00 (1.69, 115.83)	0.0144	5.99 (1.82, 19.73)	0.0032	
	Region									0.5003
	Europe	9/ 11 (81.8)	13/ 25 (52.0)	1.57 (0.98, 2.51)	0.0579	4.15 (0.74, 23.23)	0.1049	3.39 (0.81, 14.21)	0.0955	
	Rest of world	13/ 13 (100.0)	10/ 13 (76.9)	1.30 (0.97, 1.75)	0.0842	9.00 (0.42, 194.07)	0.1608	8.79 (0.83, 93.08)	0.0710	
	Comorbidities									0.4455
	no medical history in high risk categories	5/ 6 (83.3)	6/ 8 (75.0)	1.11 (0.65, 1.90)	0.7004	1.67 (0.11, 24.26)	0.7085	1.58 (0.13, 19.02)	0.7171	
	exactly one medical history in high risk categories	5/ 6 (83.3)	5/ 10 (50.0)	1.67 (0.81, 3.41)	0.1618	5.00 (0.42, 59.66)	0.2032	3.79 (0.50, 28.72)	0.1967	
	at least two medical histories in high-risk categories	12/ 12 (100.0)	12/ 20 (60.0)	1.67 (1.17, 2.38)	0.0051	17.00 (0.88, 327.39)	0.0605	7.90 (1.55, 40.18)	0.0128	
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1									0.1563
	<=7 days	4/ 4 (100.0)	3/ 8 (37.5)	2.67 (1.09, 6.52)	0.0316	14.14 (0.57, 352.00)	0.1062	10.56 (1.03, 108.64)	0.0475	
	>7 days	18/ 20 (90.0)	20/ 30 (66.7)	1.35 (1.01, 1.81)	0.0441	4.50 (0.87, 23.35)	0.0734	3.50 (0.94, 13.00)	0.0610	

Analysis based on patients with non-missing values at the respective timepoint
RR and ORs estimated using Mantel-Haenszel method. 95% confidence intervals and p-values constructed using normal approximation (Wald test).
If overall number of events is less than 1% in either arm and overall Peto Odds Ratio lies within 0.37 - 2.69, p-Value for interaction is calculated from test for heterogeneity of the Peto Odds Ratio in the subgroups using Cochrane`s Q statistic. In all other cases heterogeneity of the Relative Risks is analyzed.
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; OR=Odds Ratio; RR=Relative Risk; NE=Not estimable
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Meta-Analyse für klinischer Status (Anteil Patienten mit Verbesserung [Tag 14 bzw. 15]), stratifiziert nach Sauerstoffbedarf/Beatmungsstatus zu Baseline

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5774 (Part A Final Analysis) - (Cutoff Date: 20MAY2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 10 days RDV versus SOC
Proportion of patients with Clinical Improvement >= 2-Point from Baseline - Subgroup analysis
Full Analysis Set

Timepoint	Subgroup Level	10 days RDV n/ N (%)	SOC n/ N (%)	10 days RDV vs. SOC RR (95% CI)	p-Value	OR (95% CI)	p-Value	Peto OR (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Last assessment	Age									0.0549
	< 65 years	18/ 18 (100.0)	23/ 26 (88.5)	1.13 (0.98, 1.30)	0.0835	5.51 (0.27, 113.50)	0.2688	5.90 (0.56, 62.29)	0.1400	
	>= 65 years	6/ 6 (100.0)	6/ 12 (50.0)	2.00 (1.14, 3.52)	0.0163	13.00 (0.60, 281.46)	0.1021	8.37 (1.11, 63.14)	0.0393	
	Gender									0.3476
	female	7/ 7 (100.0)	11/ 13 (84.6)	1.18 (0.94, 1.49)	0.1578	3.26 (0.14, 77.84)	0.4653	5.07 (0.26, 100.40)	0.2863	
	male	17/ 17 (100.0)	18/ 25 (72.0)	1.39 (1.09, 1.77)	0.0084	14.19 (0.75, 267.43)	0.0766	7.16 (1.40, 36.65)	0.0182	
	Oxygen support status									NE
	High-Flow Oxygen	1/ 1 (100.0)	2/ 2 (100.0)	NE		NE		NE		
	Low-Flow Oxygen	23/ 23 (100.0)	27/ 36 (75.0)	1.33 (1.10, 1.61)	0.0028	16.24 (0.90, 294.09)	0.0593	6.69 (1.58, 28.33)	0.0098	
	Region									0.3476
	Europe	11/ 11 (100.0)	18/ 25 (72.0)	1.39 (1.09, 1.77)	0.0084	9.32 (0.49, 179.19)	0.1388	5.69 (0.97, 33.27)	0.0539	
	Rest of world	13/ 13 (100.0)	11/ 13 (84.6)	1.18 (0.94, 1.49)	0.1578	5.87 (0.25, 135.15)	0.2688	8.03 (0.47, 135.95)	0.1489	
	Comorbidities									1.0000
	no medical history in high risk categories	6/ 6 (100.0)	8/ 8 (100.0)	NE		NE		NE		
	exactly one medical history in high risk categories	6/ 6 (100.0)	7/ 10 (70.0)	1.43 (0.95, 2.14)	0.0849	6.07 (0.26, 140.70)	0.2610	6.34 (0.51, 78.02)	0.1495	
	at least two medical histories in high-risk categories	12/ 12 (100.0)	14/ 20 (70.0)	1.43 (1.07, 1.90)	0.0148	11.21 (0.57, 219.37)	0.1113	6.74 (1.11, 40.95)	0.0383	
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1									0.1592
	<=7 days	4/ 4 (100.0)	4/ 8 (50.0)	2.00 (1.00, 4.00)	0.0499	9.00 (0.37, 220.93)	0.1785	7.87 (0.69, 90.03)	0.0973	
	>7 days	20/ 20 (100.0)	25/ 30 (83.3)	1.20 (1.02, 1.41)	0.0256	8.84 (0.46, 169.44)	0.1480	6.14 (0.95, 39.72)	0.0568	

Analysis based on patients with non-missing values at the respective timepoint
RR and ORs estimated using Mantel-Haenszel method. 95% confidence intervals and p-values constructed using normal approximation (Wald test).
If overall number of events is less than 1% in either arm and overall Peto Odds Ratio lies within 0.37 - 2.69, p-Value for interaction is calculated from test for heterogeneity of the Peto Odds Ratio in the subgroups using Cochrane`s Q statistic. In all other cases heterogeneity of the Relative Risks is analyzed.
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; OR=Odds Ratio; RR=Relative Risk; NE=Not estimable
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5774 (Part A Final Analysis) - (Cutoff Date: 20MAY2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 10 days RDV versus SOC
Analysis of Proportion of patients with Serious Adverse Events - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	10 days RDV (N=24) n/ N (%)	SOC (N=38) n/ N (%)	10 days RDV vs. SOC RR (95% CI)	p-Value	OR (95% CI)	p-Value	Peto OR (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Age									0.3522
< 65 years	2/ 18 (11.1)	3/ 26 (11.5)	0.96 (0.18, 5.19)	0.9650	0.96 (0.14, 6.40)	0.9650	0.96 (0.15, 6.24)	0.9654	
>= 65 years	0/ 6 (0.0)	4/ 12 (33.3)	0.21 (0.01, 3.30)	0.2647	0.15 (0.01, 3.21)	0.2219	0.16 (0.02, 1.60)	0.1191	
Gender									0.7565
female	0/ 7 (0.0)	2/ 13 (15.4)	0.35 (0.02, 6.42)	0.4794	0.31 (0.01, 7.32)	0.4653	0.20 (0.01, 3.90)	0.2863	
male	2/ 17 (11.8)	5/ 25 (20.0)	0.59 (0.13, 2.69)	0.4937	0.53 (0.09, 3.13)	0.4867	0.56 (0.11, 2.87)	0.4874	
Oxygen support status									NE
High-Flow Oxygen	0/ 1 (0.0)	0/ 2 (0.0)	NE		NE		NE		
Low-Flow Oxygen	2/ 23 (8.7)	7/ 36 (19.4)	0.45 (0.10, 1.97)	0.2871	0.39 (0.07, 2.09)	0.2747	0.44 (0.10, 1.87)	0.2668	
Region									0.7250
Europe	1/ 11 (9.1)	4/ 25 (16.0)	0.57 (0.07, 4.52)	0.5931	0.53 (0.05, 5.33)	0.5857	0.57 (0.08, 4.31)	0.5861	
Rest of world	1/ 13 (7.7)	3/ 13 (23.1)	0.33 (0.04, 2.80)	0.3117	0.28 (0.02, 3.10)	0.2983	0.32 (0.04, 2.59)	0.2864	
Comorbidities									0.8456
no medical history in high risk categories	0/ 6 (0.0)	0/ 8 (0.0)	NE		NE		NE		
exactly one medical history in high risk categories	1/ 6 (16.7)	3/ 10 (30.0)	0.56 (0.07, 4.21)	0.5693	0.47 (0.04, 5.90)	0.5561	0.51 (0.05, 4.94)	0.5637	
at least two medical histories in high-risk categories	1/ 12 (8.3)	4/ 20 (20.0)	0.42 (0.05, 3.31)	0.4074	0.36 (0.04, 3.71)	0.3931	0.42 (0.06, 2.95)	0.3864	
Duration of Symptoms prior to Study Day 1									0.6931
<=7 days	1/ 4 (25.0)	3/ 8 (37.5)	0.67 (0.10, 4.54)	0.6787	0.56 (0.04, 8.09)	0.6670	0.60 (0.05, 6.83)	0.6785	
>7 days	1/ 20 (5.0)	4/ 30 (13.3)	0.38 (0.05, 3.11)	0.3638	0.34 (0.04, 3.31)	0.3543	0.40 (0.06, 2.61)	0.3408	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
RR and ORs estimated using Mantel-Haenszel method. 95% confidence intervals and p-values constructed using normal approximation (Wald test).
If overall number of events is less than 1% in either arm and overall Peto Odds Ratio lies within 0.37 - 2.69, p-Value for interaction is calculated from test for heterogeneity of the Peto Odds Ratio in the subgroups using Cochrane`s Q statistic. In all other cases heterogeneity of the Relative Risks is analyzed.
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; RR=Relative Risk; OR=Odds Ratio; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Meta-Analyse für SUE, stratifiziert nach Sauerstoffbedarf/Beatmungsstatus zu Baseline

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5774 (Part A Final Analysis) - (Cutoff Date: 20MAY2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 10 days RDV versus SOC
Analysis of Proportion of patients with Severe Adverse Events (Grade >=3) - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	10 days RDV (N=24) n/ N (%)	SOC (N=38) n/ N (%)	10 days RDV vs. SOC RR (95% CI)	p-Value	OR (95% CI)	p-Value	Peto OR (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Age									0.6192
< 65 years	2/ 18 (11.1)	3/ 26 (11.5)	0.96 (0.18, 5.19)	0.9650	0.96 (0.14, 6.40)	0.9650	0.96 (0.15, 6.24)	0.9654	
>= 65 years	1/ 6 (16.7)	4/ 12 (33.3)	0.50 (0.07, 3.55)	0.4882	0.40 (0.03, 4.68)	0.4653	0.46 (0.05, 3.83)	0.4695	
Gender									0.7393
female	1/ 7 (14.3)	2/ 13 (15.4)	0.93 (0.10, 8.53)	0.9478	0.92 (0.07, 12.32)	0.9477	0.92 (0.08, 11.32)	0.9490	
male	2/ 17 (11.8)	5/ 25 (20.0)	0.59 (0.13, 2.69)	0.4937	0.53 (0.09, 3.13)	0.4867	0.56 (0.11, 2.87)	0.4874	
Oxygen support status									NE
High-Flow Oxygen	0/ 1 (0.0)	0/ 2 (0.0)	NE		NE		NE		
Low-Flow Oxygen	3/ 23 (13.0)	7/ 36 (19.4)	0.67 (0.19, 2.33)	0.5304	0.62 (0.14, 2.70)	0.5252	0.64 (0.16, 2.55)	0.5263	
Region									0.9051
Europe	1/ 11 (9.1)	4/ 25 (16.0)	0.57 (0.07, 4.52)	0.5931	0.53 (0.05, 5.33)	0.5857	0.57 (0.08, 4.31)	0.5861	
Rest of world	2/ 13 (15.4)	3/ 13 (23.1)	0.67 (0.13, 3.35)	0.6228	0.61 (0.08, 4.41)	0.6207	0.62 (0.09, 4.21)	0.6256	
Comorbidities									0.7547
no medical history in high risk categories	0/ 6 (0.0)	0/ 8 (0.0)	NE		NE		NE		
exactly one medical history in high risk categories	1/ 6 (16.7)	3/ 10 (30.0)	0.56 (0.07, 4.21)	0.5693	0.47 (0.04, 5.90)	0.5561	0.51 (0.05, 4.94)	0.5637	
at least two medical histories in high-risk categories	2/ 12 (16.7)	4/ 20 (20.0)	0.83 (0.18, 3.88)	0.8164	0.80 (0.12, 5.20)	0.8153	0.81 (0.13, 4.92)	0.8179	
Duration of Symptoms prior to Study Day 1									0.9264
<=7 days	1/ 4 (25.0)	3/ 8 (37.5)	0.67 (0.10, 4.54)	0.6787	0.56 (0.04, 8.09)	0.6670	0.60 (0.05, 6.83)	0.6785	
>7 days	2/ 20 (10.0)	4/ 30 (13.3)	0.75 (0.15, 3.72)	0.7246	0.72 (0.12, 4.37)	0.7232	0.73 (0.13, 4.11)	0.7250	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
RR and ORs estimated using Mantel-Haenszel method. 95% confidence intervals and p-values constructed using normal approximation (Wald test).
If overall number of events is less than 1% in either arm and overall Peto Odds Ratio lies within 0.37 - 2.69, p-Value for interaction is calculated from test for heterogeneity of the Peto Odds Ratio in the subgroups using Cochrane`s Q statistic. In all other cases heterogeneity of the Relative Risks is analyzed.
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; RR=Relative Risk; OR=Odds Ratio; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5774 (Part A Final Analysis) - (Cutoff Date: 20MAY2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 10 days RDV versus SOC
Analysis of Proportion of patients with Adverse Events leading to discontinuation of study drug - Subgroup analysis
Safety Analysis Set

Subgroup Level	10 days RDV (N=24) n/ N (%)	SOC (N=38) n/ N (%)	10 days RDV vs. SOC RR (95% CI)	p-Value	OR (95% CI)	p-Value	Peto OR (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Age									NE
< 65 years	0/ 18 (0.0)	NA	NE		NE		NE		
>= 65 years	0/ 6 (0.0)	NA	NE		NE		NE		
Gender									NE
female	0/ 7 (0.0)	NA	NE		NE		NE		
male	0/ 17 (0.0)	NA	NE		NE		NE		
Oxygen support status									NE
High-Flow Oxygen	0/ 1 (0.0)	NA	NE		NE		NE		
Low-Flow Oxygen	0/ 23 (0.0)	NA	NE		NE		NE		
Region									NE
Europe	0/ 11 (0.0)	NA	NE		NE		NE		
Rest of world	0/ 13 (0.0)	NA	NE		NE		NE		
Comorbidities									NE
no medical history in high risk categories	0/ 6 (0.0)	NA	NE		NE		NE		
exactly one medical history in high risk categories	0/ 6 (0.0)	NA	NE		NE		NE		
at least two medical histories in high-risk categories	0/ 12 (0.0)	NA	NE		NE		NE		
Duration of Symptoms prior to Study Day 1									NE
<=7 days	0/ 4 (0.0)	NA	NE		NE		NE		
>7 days	0/ 20 (0.0)	NA	NE		NE		NE		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
RR and ORs estimated using Mantel-Haenszel method. 95% confidence intervals and p-values constructed using normal approximation (Wald test).
If overall number of events is less than 1% in either arm and overall Peto Odds Ratio lies within 0.37 - 2.69, p-Value for interaction is calculated from test for heterogeneity of the Peto Odds Ratio in the subgroups using Cochrane`s Q statistic. In all other cases heterogeneity of the Relative Risks is analyzed.
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; RR=Relative Risk; OR=Odds Ratio; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund von UE, stratifiziert nach Sauerstoffbedarf/Beatmungsstatus zu Baseline

UE mit dem PT Respiratorische Insuffiziens, stratifiziert nach Sauerstoffbedarf/ Beatmungsstatus zu Baseline

Studie	RDV-10d		zVT		Behandlungsunterschied RDV-10d vs. zVT
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert
Nicht-invasive Beatmung oder High-Flow Sauerstofftherapie					
ACTT-1	94	12 (12,8)	98	24 (24,5)	0,52 [0,28; 0,98]; 0,0435 0,45 [0,21; 0,97]; 0,0404
Low-Flow Sauerstofftherapie					
ACTT-1	231	14 (6,1)	202	25 (12,4)	0,49 [0,26; 0,92]; 0,0255 0,46 [0,23; 0,90]; 0,0247
				p-Wert des Interaktionstest	0,8905

Die Analyse wurde mit der in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

d=Tag, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA=Nicht berechenbar, OR=Odds Ratio, RDV=Remdesivir, RR=Relatives Risiko, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

H.2 Subgruppenergebnisse – weitere Untersuchungen

Ergebnisse für RDV-5d

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 5 days RDV
Proportion of patients dead
Full Analysis Set

Timepoint	Subgroup Level	5 days RDV n/ N (%)	95% CI for Percentage
Last assessment	Overall	21/162 (13.0)	8.21 - 19.13
	Age		
	< 65 years	5/ 93 (5.4)	1.77 - 12.10
	>= 65 years	16/ 69 (23.2)	13.87 - 34.91
	Gender		
	female	3/ 57 (5.3)	1.10 - 14.62
	male	18/105 (17.1)	10.49 - 25.73
	Oxygen support status		
	High-Flow Oxygen	15/ 49 (30.6)	18.25 - 45.42
	Low-Flow Oxygen	6/113 (5.3)	1.97 - 11.20
	Region		
	Europe	10/ 64 (15.6)	7.76 - 26.86
	Rest of world	11/ 98 (11.2)	5.74 - 19.20
	Comorbidities		
	no medical history in high risk categories	4/ 29 (13.8)	3.89 - 31.66
	exactly one medical history in high risk categories	3/ 35 (8.6)	1.80 - 23.06
	at least two medical histories in high-risk categories	14/ 98 (14.3)	8.04 - 22.81
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1		
	<=7 days	6/ 50 (12.0)	4.53 - 24.31
	>7 days	15/110 (13.6)	7.84 - 21.49

Analysis based on patients with non-missing values at the respective timepoint
The 95% CI for percentage of subjects in each treatment group was obtained using the Clopper-Pearson Exact method.
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; RR=Relative Risk; OR=Odds Ratio; RD=Risk Difference; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 5 days RDV
Proportion of patients with Recovery
Full Analysis Set

Timepoint	Subgroup Level	5 days RDV n/ N (%)	95% CI for Percentage
Last assessment	Overall	125/162 (77.2)	69.92 - 83.38
	Age		
	< 65 years	79/ 93 (84.9)	76.03 - 91.52
	>= 65 years	46/ 69 (66.7)	54.29 - 77.56
	Gender		
	female	49/ 57 (86.0)	74.21 - 93.74
	male	76/105 (72.4)	62.80 - 80.66
	Oxygen support status		
	High-Flow Oxygen	30/ 49 (61.2)	46.24 - 74.80
	Low-Flow Oxygen	95/113 (84.1)	76.00 - 90.28
	Region		
	Europe	49/ 64 (76.6)	64.31 - 86.25
	Rest of world	76/ 98 (77.6)	68.01 - 85.36
	Comorbidities		
	no medical history in high risk categories	23/ 29 (79.3)	60.28 - 92.01
	exactly one medical history in high risk categories	26/ 35 (74.3)	56.74 - 87.51
	at least two medical histories in high-risk categories	76/ 98 (77.6)	68.01 - 85.36
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1		
	<=7 days	41/ 50 (82.0)	68.56 - 91.42
	>7 days	82/110 (74.5)	65.35 - 82.37

Analysis based on patients with non-missing values at the respective timepoint
The 95% CI for percentage of subjects in each treatment group was obtained using the Clopper-Pearson Exact method.
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; RR=Relative Risk; OR=Odds Ratio; RD=Risk Difference; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 5 days RDV
Proportion of patients with Clinical Improvement >= 2-Point from Baseline
Full Analysis Set

Timepoint	Subgroup Level	5 days RDV n/ N (%)	95% CI for Percentage
Last assessment	Overall	126/162 (77.8)	70.59 - 83.92
	Age		
	< 65 years	80/ 93 (86.0)	77.28 - 92.34
	>= 65 years	46/ 69 (66.7)	54.29 - 77.56
	Gender		
	female	49/ 57 (86.0)	74.21 - 93.74
	male	77/105 (73.3)	63.81 - 81.49
	Oxygen support status		
	High-Flow Oxygen	31/ 49 (63.3)	48.29 - 76.58
	Low-Flow Oxygen	95/113 (84.1)	76.00 - 90.28
	Region		
	Europe	49/ 64 (76.6)	64.31 - 86.25
	Rest of world	77/ 98 (78.6)	69.13 - 86.22
	Comorbidities		
	no medical history in high risk categories	23/ 29 (79.3)	60.28 - 92.01
	exactly one medical history in high risk categories	27/ 35 (77.1)	59.86 - 89.58
	at least two medical histories in high-risk categories	76/ 98 (77.6)	68.01 - 85.36
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1		
	<=7 days	41/ 50 (82.0)	68.56 - 91.42
	>7 days	83/110 (75.5)	66.33 - 83.16

Analysis based on patients with non-missing values at the respective timepoint
The 95% CI for percentage of subjects in each treatment group was obtained using the Clopper-Pearson Exact method.
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; RR=Relative Risk; OR=Odds Ratio; RD=Risk Difference; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 5 days RDV
Analysis of Proportion of patients with Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Subgroup Level	5 days RDV (N=162) n/ N (%)	 95% CI for Percentage
Overall	39/162 (24.1)	17.71 - 31.41
Age		
< 65 years	20/ 93 (21.5)	13.66 - 31.24
>= 65 years	19/ 69 (27.5)	17.46 - 39.62
Gender		
female	6/ 57 (10.5)	3.96 - 21.52
male	33/105 (31.4)	22.72 - 41.22
Oxygen support status		
High-Flow Oxygen	19/ 49 (38.8)	25.20 - 53.76
Low-Flow Oxygen	20/113 (17.7)	11.16 - 26.00
Region		
Europe	18/ 64 (28.1)	17.60 - 40.76
Rest of world	21/ 98 (21.4)	13.78 - 30.87
Comorbidities		
no medical history in high risk categories	9/ 29 (31.0)	15.28 - 50.83
exactly one medical history in high risk categories	7/ 35 (20.0)	8.44 - 36.94
at least two medical histories in high-risk categories	23/ 98 (23.5)	15.50 - 33.11
Duration of Symptoms prior to Study Day 1		
<=7 days	8/ 50 (16.0)	7.17 - 29.11
>7 days	31/110 (28.2)	20.02 - 37.56

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
The 95% CI for percentage of subjects in each treatment group was obtained using the Clopper-Pearson Exact method..
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 5 days RDV
Analysis of Proportion of patients with Severe Adverse Events (Grade >=3)
Safety Analysis Set

Subgroup Level	5 days RDV (N=162) n/ N (%)	 95% CI for Percentage
Overall	55/162 (34.0)	26.71 - 41.79
Age		
< 65 years	29/ 93 (31.2)	21.98 - 41.63
>= 65 years	26/ 69 (37.7)	26.29 - 50.17
Gender		
female	11/ 57 (19.3)	10.05 - 31.91
male	44/105 (41.9)	32.34 - 51.93
Oxygen support status		
High-Flow Oxygen	25/ 49 (51.0)	36.34 - 65.58
Low-Flow Oxygen	30/113 (26.5)	18.68 - 35.68
Region		
Europe	26/ 64 (40.6)	28.51 - 53.63
Rest of world	29/ 98 (29.6)	20.79 - 39.66
Comorbidities		
no medical history in high risk categories	11/ 29 (37.9)	20.69 - 57.74
exactly one medical history in high risk categories	14/ 35 (40.0)	23.87 - 57.89
at least two medical histories in high-risk categories	30/ 98 (30.6)	21.70 - 40.74
Duration of Symptoms prior to Study Day 1		
<=7 days	13/ 50 (26.0)	14.63 - 40.34
>7 days	42/110 (38.2)	29.08 - 47.93

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
The 95% CI for percentage of subjects in each treatment group was obtained using the Clopper-Pearson Exact method..
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 5 days RDV
Analysis of Proportion of patients with Adverse Events leading to discontinuation of study drug
Safety Analysis Set

Subgroup Level	5 days RDV (N=162) n/ N (%)	 95% CI for Percentage
Overall	8/162 (4.9)	2.16 - 9.50
Age		
< 65 years	5/ 93 (5.4)	1.77 - 12.10
>= 65 years	3/ 69 (4.3)	0.91 - 12.18
Gender		
female	0/ 57 (0.0)	0.00 - 6.27
male	8/105 (7.6)	3.35 - 14.46
Oxygen support status		
High-Flow Oxygen	5/ 49 (10.2)	3.40 - 22.23
Low-Flow Oxygen	3/113 (2.7)	0.55 - 7.56
Region		
Europe	5/ 64 (7.8)	2.59 - 17.30
Rest of world	3/ 98 (3.1)	0.64 - 8.69
Comorbidities		
no medical history in high risk categories	1/ 29 (3.4)	0.09 - 17.76
exactly one medical history in high risk categories	4/ 35 (11.4)	3.20 - 26.74
at least two medical histories in high-risk categories	3/ 98 (3.1)	0.64 - 8.69
Duration of Symptoms prior to Study Day 1		
<=7 days	0/ 50 (0.0)	0.00 - 7.11
>7 days	8/110 (7.3)	3.19 - 13.83

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
The 95% CI for percentage of subjects in each treatment group was obtained using the Clopper-Pearson Exact method..
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 5 days RDV
Analysis of Proportion of patients with frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
Safety Analysis Set

SOC / PT	Subgroup Level	5 days RDV (N=162) n/ N (%)	95% CI for Percentage
SOC: Blood and lymphatic system disorders	Overall	13/162 (8.0)	4.34 - 13.33
	Age		
	< 65 years	4/ 93 (4.3)	1.18 - 10.65
	>= 65 years	9/ 69 (13.0)	6.14 - 23.32
	Gender		
	female	6/ 57 (10.5)	3.96 - 21.52
	male	7/105 (6.7)	2.72 - 13.25
	Oxygen support status		
	High-Flow Oxygen	7/ 49 (14.3)	5.94 - 27.24
	Low-Flow Oxygen	6/113 (5.3)	1.97 - 11.20
	Region		
	Europe	4/ 64 (6.3)	1.73 - 15.24
	Rest of world	9/ 98 (9.2)	4.29 - 16.72
	Comorbidities		
	no medical history in high risk categories	3/ 29 (10.3)	2.19 - 27.35
	exactly one medical history in high risk categories	2/ 35 (5.7)	0.70 - 19.16
	at least two medical histories in high-risk categories	8/ 98 (8.2)	3.59 - 15.45
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1		
	<=7 days	6/ 50 (12.0)	4.53 - 24.31
	>7 days	6/110 (5.5)	2.03 - 11.49

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
The 95% CI for percentage of subjects in each treatment group was obtained using the Clopper-Pearson Exact method..
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 5 days RDV
Analysis of Proportion of patients with frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
Safety Analysis Set

SOC / PT	Subgroup Level	5 days RDV (N=162) n/ N (%)	95% CI for Percentage
SOC: Gastrointestinal disorders	Overall	40/162 (24.7)	18.26 - 32.07
	Age		
	< 65 years	23/ 93 (24.7)	16.37 - 34.76
	>= 65 years	17/ 69 (24.6)	15.05 - 36.49
	Gender		
	female	15/ 57 (26.3)	15.54 - 39.66
	male	25/105 (23.8)	16.04 - 33.11
	Oxygen support status		
	High-Flow Oxygen	11/ 49 (22.4)	11.77 - 36.62
	Low-Flow Oxygen	29/113 (25.7)	17.91 - 34.74
	Region		
	Europe	10/ 64 (15.6)	7.76 - 26.86
	Rest of world	30/ 98 (30.6)	21.70 - 40.74
	Comorbidities		
	no medical history in high risk categories	5/ 29 (17.2)	5.85 - 35.77
	exactly one medical history in high risk categories	6/ 35 (17.1)	6.56 - 33.65
	at least two medical histories in high-risk categories	29/ 98 (29.6)	20.79 - 39.66
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1		
	<=7 days	17/ 50 (34.0)	21.21 - 48.77
	>7 days	23/110 (20.9)	13.74 - 29.70

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
The 95% CI for percentage of subjects in each treatment group was obtained using the Clopper-Pearson Exact method..
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 5 days RDV
Analysis of Proportion of patients with frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
Safety Analysis Set

SOC / PT	Subgroup Level	5 days RDV (N=162) n/ N (%)	95% CI for Percentage
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Constipation	Overall	12/162 (7.4)	3.89 - 12.58
	Age		
	< 65 years	5/ 93 (5.4)	1.77 - 12.10
	>= 65 years	7/ 69 (10.1)	4.18 - 19.79
	Gender		
	female	3/ 57 (5.3)	1.10 - 14.62
	male	9/105 (8.6)	3.99 - 15.65
	Oxygen support status		
	High-Flow Oxygen	5/ 49 (10.2)	3.40 - 22.23
	Low-Flow Oxygen	7/113 (6.2)	2.53 - 12.35
	Region		
	Europe	2/ 64 (3.1)	0.38 - 10.84
	Rest of world	10/ 98 (10.2)	5.00 - 17.97
	Comorbidities		
	no medical history in high risk categories	1/ 29 (3.4)	0.09 - 17.76
	exactly one medical history in high risk categories	2/ 35 (5.7)	0.70 - 19.16
	at least two medical histories in high-risk categories	9/ 98 (9.2)	4.29 - 16.72
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1		
	<=7 days	5/ 50 (10.0)	3.33 - 21.81
	>7 days	7/110 (6.4)	2.60 - 12.67

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
The 95% CI for percentage of subjects in each treatment group was obtained using the Clopper-Pearson Exact method..
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 5 days RDV
Analysis of Proportion of patients with frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
Safety Analysis Set

SOC / PT	Subgroup Level	5 days RDV (N=162) n/ N (%)	95% CI for Percentage
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Nausea	Overall	15/162 (9.3)	5.28 - 14.81
	Age		
	< 65 years	8/ 93 (8.6)	3.79 - 16.25
	>= 65 years	7/ 69 (10.1)	4.18 - 19.79
	Gender		
	female	9/ 57 (15.8)	7.48 - 27.87
	male	6/105 (5.7)	2.13 - 12.02
	Oxygen support status		
	High-Flow Oxygen	1/ 49 (2.0)	0.05 - 10.85
	Low-Flow Oxygen	14/113 (12.4)	6.94 - 19.91
	Region		
	Europe	2/ 64 (3.1)	0.38 - 10.84
	Rest of world	13/ 98 (13.3)	7.26 - 21.62
	Comorbidities		
	no medical history in high risk categories	1/ 29 (3.4)	0.09 - 17.76
	exactly one medical history in high risk categories	2/ 35 (5.7)	0.70 - 19.16
	at least two medical histories in high-risk categories	12/ 98 (12.2)	6.49 - 20.41
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1		
	<=7 days	11/ 50 (22.0)	11.53 - 35.96
	>7 days	4/110 (3.6)	1.00 - 9.05

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
The 95% CI for percentage of subjects in each treatment group was obtained using the Clopper-Pearson Exact method..
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 5 days RDV
Analysis of Proportion of patients with frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
Safety Analysis Set

SOC / PT	Subgroup Level	5 days RDV (N=162) n/ N (%)	95% CI for Percentage
SOC: General disorders and administration site conditions	Overall	21/162 (13.0)	8.21 - 19.13
	Age		
	< 65 years	15/ 93 (16.1)	9.32 - 25.20
	>= 65 years	6/ 69 (8.7)	3.26 - 17.97
	Gender		
	female	10/ 57 (17.5)	8.75 - 29.91
	male	11/105 (10.5)	5.35 - 17.97
	Oxygen support status		
	High-Flow Oxygen	6/ 49 (12.2)	4.63 - 24.77
	Low-Flow Oxygen	15/113 (13.3)	7.62 - 20.95
	Region		
	Europe	10/ 64 (15.6)	7.76 - 26.86
	Rest of world	11/ 98 (11.2)	5.74 - 19.20
	Comorbidities		
	no medical history in high risk categories	6/ 29 (20.7)	7.99 - 39.72
	exactly one medical history in high risk categories	4/ 35 (11.4)	3.20 - 26.74
	at least two medical histories in high-risk categories	11/ 98 (11.2)	5.74 - 19.20
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1		
	<=7 days	6/ 50 (12.0)	4.53 - 24.31
	>7 days	15/110 (13.6)	7.84 - 21.49

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
The 95% CI for percentage of subjects in each treatment group was obtained using the Clopper-Pearson Exact method..
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 5 days RDV
Analysis of Proportion of patients with frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
Safety Analysis Set

SOC / PT	Subgroup Level	5 days RDV (N=162) n/ N (%)	95% CI for Percentage
SOC: Infections and infestations	Overall	24/162 (14.8)	9.73 - 21.24
	Age		
	< 65 years	8/ 93 (8.6)	3.79 - 16.25
	>= 65 years	16/ 69 (23.2)	13.87 - 34.91
	Gender		
	female	5/ 57 (8.8)	2.91 - 19.30
	male	19/105 (18.1)	11.26 - 26.81
	Oxygen support status		
	High-Flow Oxygen	10/ 49 (20.4)	10.24 - 34.34
	Low-Flow Oxygen	14/113 (12.4)	6.94 - 19.91
	Region		
	Europe	10/ 64 (15.6)	7.76 - 26.86
	Rest of world	14/ 98 (14.3)	8.04 - 22.81
	Comorbidities		
	no medical history in high risk categories	6/ 29 (20.7)	7.99 - 39.72
	exactly one medical history in high risk categories	3/ 35 (8.6)	1.80 - 23.06
	at least two medical histories in high-risk categories	15/ 98 (15.3)	8.83 - 23.99
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1		
	<=7 days	8/ 50 (16.0)	7.17 - 29.11
	>7 days	15/110 (13.6)	7.84 - 21.49

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
The 95% CI for percentage of subjects in each treatment group was obtained using the Clopper-Pearson Exact method..
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 5 days RDV
Analysis of Proportion of patients with frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
Safety Analysis Set

SOC / PT	Subgroup Level	5 days RDV (N=162) n/ N (%)	95% CI for Percentage
SOC: Investigations	Overall	33/162 (20.4)	14.46 - 27.40
	Age		
	< 65 years	23/ 93 (24.7)	16.37 - 34.76
	>= 65 years	10/ 69 (14.5)	7.17 - 25.04
	Gender		
	female	6/ 57 (10.5)	3.96 - 21.52
	male	27/105 (25.7)	17.68 - 35.17
	Oxygen support status		
	High-Flow Oxygen	10/ 49 (20.4)	10.24 - 34.34
	Low-Flow Oxygen	23/113 (20.4)	13.36 - 28.96
	Region		
	Europe	11/ 64 (17.2)	8.90 - 28.68
	Rest of world	22/ 98 (22.4)	14.64 - 31.99
	Comorbidities		
	no medical history in high risk categories	4/ 29 (13.8)	3.89 - 31.66
	exactly one medical history in high risk categories	6/ 35 (17.1)	6.56 - 33.65
	at least two medical histories in high-risk categories	23/ 98 (23.5)	15.50 - 33.11
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1		
	<=7 days	10/ 50 (20.0)	10.03 - 33.72
	>7 days	23/110 (20.9)	13.74 - 29.70

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
The 95% CI for percentage of subjects in each treatment group was obtained using the Clopper-Pearson Exact method..
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 5 days RDV
Analysis of Proportion of patients with frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
Safety Analysis Set

SOC / PT	Subgroup Level	5 days RDV (N=162) n/ N (%)	95% CI for Percentage
SOC: Metabolism and nutrition disorders	Overall	31/162 (19.1)	13.39 - 26.05
	Age		
	< 65 years	13/ 93 (14.0)	7.66 - 22.72
	>= 65 years	18/ 69 (26.1)	16.25 - 38.06
	Gender		
	female	12/ 57 (21.1)	11.38 - 33.89
	male	19/105 (18.1)	11.26 - 26.81
	Oxygen support status		
	High-Flow Oxygen	10/ 49 (20.4)	10.24 - 34.34
	Low-Flow Oxygen	21/113 (18.6)	11.89 - 26.99
	Region		
	Europe	10/ 64 (15.6)	7.76 - 26.86
	Rest of world	21/ 98 (21.4)	13.78 - 30.87
	Comorbidities		
	no medical history in high risk categories	7/ 29 (24.1)	10.30 - 43.54
	exactly one medical history in high risk categories	2/ 35 (5.7)	0.70 - 19.16
	at least two medical histories in high-risk categories	22/ 98 (22.4)	14.64 - 31.99
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1		
	<=7 days	13/ 50 (26.0)	14.63 - 40.34
	>7 days	17/110 (15.5)	9.27 - 23.59

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
The 95% CI for percentage of subjects in each treatment group was obtained using the Clopper-Pearson Exact method..
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 5 days RDV
Analysis of Proportion of patients with frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
Safety Analysis Set

SOC / PT	Subgroup Level	5 days RDV (N=162) n/ N (%)	95% CI for Percentage
SOC: Nervous system disorders	Overall	13/162 (8.0)	4.34 - 13.33
	Age		
	< 65 years	8/ 93 (8.6)	3.79 - 16.25
	>= 65 years	5/ 69 (7.2)	2.39 - 16.11
	Gender		
	female	6/ 57 (10.5)	3.96 - 21.52
	male	7/105 (6.7)	2.72 - 13.25
	Oxygen support status		
	High-Flow Oxygen	4/ 49 (8.2)	2.27 - 19.60
	Low-Flow Oxygen	9/113 (8.0)	3.71 - 14.58
	Region		
	Europe	4/ 64 (6.3)	1.73 - 15.24
	Rest of world	9/ 98 (9.2)	4.29 - 16.72
	Comorbidities		
	no medical history in high risk categories	1/ 29 (3.4)	0.09 - 17.76
	exactly one medical history in high risk categories	4/ 35 (11.4)	3.20 - 26.74
	at least two medical histories in high-risk categories	8/ 98 (8.2)	3.59 - 15.45
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1		
	<=7 days	6/ 50 (12.0)	4.53 - 24.31
	>7 days	7/110 (6.4)	2.60 - 12.67

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
The 95% CI for percentage of subjects in each treatment group was obtained using the Clopper-Pearson Exact method..
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 5 days RDV
Analysis of Proportion of patients with frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
Safety Analysis Set

SOC / PT	Subgroup Level	5 days RDV (N=162) n/ N (%)	95% CI for Percentage
SOC: Psychiatric disorders	Overall	17/162 (10.5)	6.23 - 16.27
	Age		
	< 65 years	8/ 93 (8.6)	3.79 - 16.25
	>= 65 years	9/ 69 (13.0)	6.14 - 23.32
	Gender		
	female	9/ 57 (15.8)	7.48 - 27.87
	male	8/105 (7.6)	3.35 - 14.46
	Oxygen support status		
	High-Flow Oxygen	4/ 49 (8.2)	2.27 - 19.60
	Low-Flow Oxygen	13/113 (11.5)	6.27 - 18.87
	Region		
	Europe	3/ 64 (4.7)	0.98 - 13.09
	Rest of world	14/ 98 (14.3)	8.04 - 22.81
	Comorbidities		
	no medical history in high risk categories	1/ 29 (3.4)	0.09 - 17.76
	exactly one medical history in high risk categories	2/ 35 (5.7)	0.70 - 19.16
	at least two medical histories in high-risk categories	14/ 98 (14.3)	8.04 - 22.81
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1		
	<=7 days	7/ 50 (14.0)	5.82 - 26.74
	>7 days	10/110 (9.1)	4.45 - 16.08

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
The 95% CI for percentage of subjects in each treatment group was obtained using the Clopper-Pearson Exact method..
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 5 days RDV
Analysis of Proportion of patients with frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
Safety Analysis Set

SOC / PT	Subgroup Level	5 days RDV (N=162) n/ N (%)	95% CI for Percentage
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Overall	41/162 (25.3)	18.81 - 32.73
	Age		
	< 65 years	21/ 93 (22.6)	14.55 - 32.42
	>= 65 years	20/ 69 (29.0)	18.69 - 41.16
	Gender		
	female	10/ 57 (17.5)	8.75 - 29.91
	male	31/105 (29.5)	21.02 - 39.22
	Oxygen support status		
	High-Flow Oxygen	13/ 49 (26.5)	14.95 - 41.08
	Low-Flow Oxygen	28/113 (24.8)	17.14 - 33.78
	Region		
	Europe	13/ 64 (20.3)	11.28 - 32.23
	Rest of world	28/ 98 (28.6)	19.90 - 38.58
	Comorbidities		
	no medical history in high risk categories	4/ 29 (13.8)	3.89 - 31.66
	exactly one medical history in high risk categories	10/ 35 (28.6)	14.64 - 46.30
	at least two medical histories in high-risk categories	27/ 98 (27.6)	19.01 - 37.50
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1		
	<=7 days	11/ 50 (22.0)	11.53 - 35.96
	>7 days	30/110 (27.3)	19.22 - 36.59

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
The 95% CI for percentage of subjects in each treatment group was obtained using the Clopper-Pearson Exact method..
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 5 days RDV
Analysis of Proportion of patients with frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
Safety Analysis Set

SOC / PT	Subgroup Level	5 days RDV (N=162) n/ N (%)	95% CI for Percentage
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Acute respiratory failure	Overall	11/162 (6.8)	3.44 - 11.82
	Age		
	< 65 years	6/ 93 (6.5)	2.40 - 13.52
	>= 65 years	5/ 69 (7.2)	2.39 - 16.11
	Gender		
	female	4/ 57 (7.0)	1.95 - 17.00
	male	7/105 (6.7)	2.72 - 13.25
	Oxygen support status		
	High-Flow Oxygen	5/ 49 (10.2)	3.40 - 22.23
	Low-Flow Oxygen	6/113 (5.3)	1.97 - 11.20
	Region		
	Europe	4/ 64 (6.3)	1.73 - 15.24
	Rest of world	7/ 98 (7.1)	2.92 - 14.16
	Comorbidities		
	no medical history in high risk categories	1/ 29 (3.4)	0.09 - 17.76
	exactly one medical history in high risk categories	1/ 35 (2.9)	0.07 - 14.92
	at least two medical histories in high-risk categories	9/ 98 (9.2)	4.29 - 16.72
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1		
	<=7 days	2/ 50 (4.0)	0.49 - 13.71
	>7 days	9/110 (8.2)	3.81 - 14.96

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
The 95% CI for percentage of subjects in each treatment group was obtained using the Clopper-Pearson Exact method..
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 5 days RDV
Analysis of Proportion of patients with frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
Safety Analysis Set

SOC / PT	Subgroup Level	5 days RDV (N=162) n/ N (%)	95% CI for Percentage
SOC: Vascular disorders	Overall	16/162 (9.9)	5.75 - 15.54
	Age		
	< 65 years	9/ 93 (9.7)	4.52 - 17.58
	>= 65 years	7/ 69 (10.1)	4.18 - 19.79
	Gender		
	female	4/ 57 (7.0)	1.95 - 17.00
	male	12/105 (11.4)	6.05 - 19.11
	Oxygen support status		
	High-Flow Oxygen	4/ 49 (8.2)	2.27 - 19.60
	Low-Flow Oxygen	12/113 (10.6)	5.61 - 17.82
	Region		
	Europe	5/ 64 (7.8)	2.59 - 17.30
	Rest of world	11/ 98 (11.2)	5.74 - 19.20
	Comorbidities		
	no medical history in high risk categories	1/ 29 (3.4)	0.09 - 17.76
	exactly one medical history in high risk categories	3/ 35 (8.6)	1.80 - 23.06
	at least two medical histories in high-risk categories	12/ 98 (12.2)	6.49 - 20.41
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1		
	<=7 days	4/ 50 (8.0)	2.22 - 19.23
	>7 days	12/110 (10.9)	5.77 - 18.28

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
The 95% CI for percentage of subjects in each treatment group was obtained using the Clopper-Pearson Exact method..
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 5 days RDV
Analysis of Proportion of patients with frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
Safety Analysis Set

SOC / PT	Subgroup Level	5 days RDV (N=162) n/ N (%)	95% CI for Percentage
SOC: Infections and infestations	Overall	12/162 (7.4)	3.89 - 12.58
	Age		
	< 65 years	4/ 93 (4.3)	1.18 - 10.65
	>= 65 years	8/ 69 (11.6)	5.14 - 21.57
	Gender		
	female	1/ 57 (1.8)	0.04 - 9.39
	male	11/105 (10.5)	5.35 - 17.97
	Oxygen support status		
	High-Flow Oxygen	8/ 49 (16.3)	7.32 - 29.66
	Low-Flow Oxygen	4/113 (3.5)	0.97 - 8.82
	Region		
	Europe	6/ 64 (9.4)	3.52 - 19.30
	Rest of world	6/ 98 (6.1)	2.28 - 12.85
	Comorbidities		
	no medical history in high risk categories	4/ 29 (13.8)	3.89 - 31.66
	exactly one medical history in high risk categories	1/ 35 (2.9)	0.07 - 14.92
	at least two medical histories in high-risk categories	7/ 98 (7.1)	2.92 - 14.16
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1		
	<=7 days	3/ 50 (6.0)	1.25 - 16.55
	>7 days	9/110 (8.2)	3.81 - 14.96

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
The 95% CI for percentage of subjects in each treatment group was obtained using the Clopper-Pearson Exact method..
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 5 days RDV
Analysis of Proportion of patients with frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
Safety Analysis Set

SOC / PT	Subgroup Level	5 days RDV (N=162) n/ N (%)	95% CI for Percentage
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Overall	27/162 (16.7)	11.28 - 23.31
	Age		
	< 65 years	14/ 93 (15.1)	8.48 - 23.97
	>= 65 years	13/ 69 (18.8)	10.43 - 30.06
	Gender		
	female	5/ 57 (8.8)	2.91 - 19.30
	male	22/105 (21.0)	13.62 - 29.99
	Oxygen support status		
	High-Flow Oxygen	13/ 49 (26.5)	14.95 - 41.08
	Low-Flow Oxygen	14/113 (12.4)	6.94 - 19.91
	Region		
	Europe	11/ 64 (17.2)	8.90 - 28.68
	Rest of world	16/ 98 (16.3)	9.63 - 25.16
	Comorbidities		
	no medical history in high risk categories	4/ 29 (13.8)	3.89 - 31.66
	exactly one medical history in high risk categories	6/ 35 (17.1)	6.56 - 33.65
	at least two medical histories in high-risk categories	17/ 98 (17.3)	10.44 - 26.31
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1		
	<=7 days	6/ 50 (12.0)	4.53 - 24.31
	>7 days	21/110 (19.1)	12.22 - 27.69

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
The 95% CI for percentage of subjects in each treatment group was obtained using the Clopper-Pearson Exact method..
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 5 days RDV
Analysis of Proportion of patients with frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
Safety Analysis Set

SOC / PT	Subgroup Level	5 days RDV (N=162) n/ N (%)	95% CI for Percentage
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Acute respiratory failure	Overall	10/162 (6.2)	3.00 - 11.06
	Age		
	< 65 years	5/ 93 (5.4)	1.77 - 12.10
	>= 65 years	5/ 69 (7.2)	2.39 - 16.11
	Gender		
	female	4/ 57 (7.0)	1.95 - 17.00
	male	6/105 (5.7)	2.13 - 12.02
	Oxygen support status		
	High-Flow Oxygen	5/ 49 (10.2)	3.40 - 22.23
	Low-Flow Oxygen	5/113 (4.4)	1.45 - 10.02
	Region		
	Europe	4/ 64 (6.3)	1.73 - 15.24
	Rest of world	6/ 98 (6.1)	2.28 - 12.85
	Comorbidities		
	no medical history in high risk categories	1/ 29 (3.4)	0.09 - 17.76
	exactly one medical history in high risk categories	1/ 35 (2.9)	0.07 - 14.92
	at least two medical histories in high-risk categories	8/ 98 (8.2)	3.59 - 15.45
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1		
	<=7 days	2/ 50 (4.0)	0.49 - 13.71
	>7 days	8/110 (7.3)	3.19 - 13.83

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
The 95% CI for percentage of subjects in each treatment group was obtained using the Clopper-Pearson Exact method..
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 5 days RDV
Analysis of Proportion of patients with frequent Severe Adverse Event (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
Safety Analysis Set

SOC / PT	Subgroup Level	5 days RDV (N=162) n/ N (%)	95% CI for Percentage
SOC: Infections and infestations	Overall	15/162 (9.3)	5.28 - 14.81
	Age		
	< 65 years	5/ 93 (5.4)	1.77 - 12.10
	>= 65 years	10/ 69 (14.5)	7.17 - 25.04
	Gender		
	female	1/ 57 (1.8)	0.04 - 9.39
	male	14/105 (13.3)	7.49 - 21.36
	Oxygen support status		
	High-Flow Oxygen	8/ 49 (16.3)	7.32 - 29.66
	Low-Flow Oxygen	7/113 (6.2)	2.53 - 12.35
	Region		
	Europe	9/ 64 (14.1)	6.64 - 25.02
	Rest of world	6/ 98 (6.1)	2.28 - 12.85
	Comorbidities		
	no medical history in high risk categories	4/ 29 (13.8)	3.89 - 31.66
	exactly one medical history in high risk categories	3/ 35 (8.6)	1.80 - 23.06
	at least two medical histories in high-risk categories	8/ 98 (8.2)	3.59 - 15.45
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1		
	<=7 days	3/ 50 (6.0)	1.25 - 16.55
	>7 days	12/110 (10.9)	5.77 - 18.28

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
The 95% CI for percentage of subjects in each treatment group was obtained using the Clopper-Pearson Exact method..
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 5 days RDV
Analysis of Proportion of patients with frequent Severe Adverse Event (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
Safety Analysis Set

SOC / PT	Subgroup Level	5 days RDV (N=162) n/ N (%)	95% CI for Percentage
SOC: Investigations	Overall	11/162 (6.8)	3.44 - 11.82
	Age		
	< 65 years	9/ 93 (9.7)	4.52 - 17.58
	>= 65 years	2/ 69 (2.9)	0.35 - 10.08
	Gender		
	female	1/ 57 (1.8)	0.04 - 9.39
	male	10/105 (9.5)	4.66 - 16.82
	Oxygen support status		
	High-Flow Oxygen	4/ 49 (8.2)	2.27 - 19.60
	Low-Flow Oxygen	7/113 (6.2)	2.53 - 12.35
	Region		
	Europe	8/ 64 (12.5)	5.55 - 23.15
	Rest of world	3/ 98 (3.1)	0.64 - 8.69
	Comorbidities		
	no medical history in high risk categories	4/ 29 (13.8)	3.89 - 31.66
	exactly one medical history in high risk categories	3/ 35 (8.6)	1.80 - 23.06
	at least two medical histories in high-risk categories	4/ 98 (4.1)	1.12 - 10.12
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1		
	<=7 days	1/ 50 (2.0)	0.05 - 10.65
	>7 days	10/110 (9.1)	4.45 - 16.08

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
The 95% CI for percentage of subjects in each treatment group was obtained using the Clopper-Pearson Exact method..
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 5 days RDV
Analysis of Proportion of patients with frequent Severe Adverse Event (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
Safety Analysis Set

SOC / PT	Subgroup Level	5 days RDV (N=162) n/ N (%)	95% CI for Percentage
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Overall	31/162 (19.1)	13.39 - 26.05
	Age		
	< 65 years	15/ 93 (16.1)	9.32 - 25.20
	>= 65 years	16/ 69 (23.2)	13.87 - 34.91
	Gender		
	female	7/ 57 (12.3)	5.08 - 23.68
	male	24/105 (22.9)	15.23 - 32.07
	Oxygen support status		
	High-Flow Oxygen	13/ 49 (26.5)	14.95 - 41.08
	Low-Flow Oxygen	18/113 (15.9)	9.72 - 24.00
	Region		
	Europe	11/ 64 (17.2)	8.90 - 28.68
	Rest of world	20/ 98 (20.4)	12.93 - 29.74
	Comorbidities		
	no medical history in high risk categories	4/ 29 (13.8)	3.89 - 31.66
	exactly one medical history in high risk categories	8/ 35 (22.9)	10.42 - 40.14
	at least two medical histories in high-risk categories	19/ 98 (19.4)	12.10 - 28.61
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1		
	<=7 days	7/ 50 (14.0)	5.82 - 26.74
	>7 days	24/110 (21.8)	14.51 - 30.70

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
The 95% CI for percentage of subjects in each treatment group was obtained using the Clopper-Pearson Exact method..
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 5 days RDV
Analysis of Proportion of patients with frequent Severe Adverse Event (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
Safety Analysis Set

SOC / PT	Subgroup Level	5 days RDV (N=162) n/ N (%)	95% CI for Percentage
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Acute respiratory failure	Overall	10/162 (6.2)	3.00 - 11.06
	Age		
	< 65 years	5/ 93 (5.4)	1.77 - 12.10
	>= 65 years	5/ 69 (7.2)	2.39 - 16.11
	Gender		
	female	4/ 57 (7.0)	1.95 - 17.00
	male	6/105 (5.7)	2.13 - 12.02
	Oxygen support status		
	High-Flow Oxygen	5/ 49 (10.2)	3.40 - 22.23
	Low-Flow Oxygen	5/113 (4.4)	1.45 - 10.02
	Region		
	Europe	4/ 64 (6.3)	1.73 - 15.24
	Rest of world	6/ 98 (6.1)	2.28 - 12.85
	Comorbidities		
	no medical history in high risk categories	1/ 29 (3.4)	0.09 - 17.76
	exactly one medical history in high risk categories	1/ 35 (2.9)	0.07 - 14.92
	at least two medical histories in high-risk categories	8/ 98 (8.2)	3.59 - 15.45
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1		
	<=7 days	2/ 50 (4.0)	0.49 - 13.71
	>7 days	8/110 (7.3)	3.19 - 13.83

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
The 95% CI for percentage of subjects in each treatment group was obtained using the Clopper-Pearson Exact method..
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Ergebnisse für RDV-10d

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 10 days RDV
Proportion of patients dead
Full Analysis Set

Timepoint	Subgroup Level	10 days RDV n/ N (%)	95% CI for Percentage
Last assessment	Overall	21/167 (12.6)	7.96 - 18.58
	Age		
	< 65 years	5/ 93 (5.4)	1.77 - 12.10
	>= 65 years	16/ 74 (21.6)	12.89 - 32.72
	Gender		
	female	5/ 54 (9.3)	3.08 - 20.30
	male	16/113 (14.2)	8.32 - 21.97
	Oxygen support status		
	High-Flow Oxygen	18/ 59 (30.5)	19.19 - 43.87
	Low-Flow Oxygen	3/108 (2.8)	0.58 - 7.90
	Region		
	Europe	10/ 63 (15.9)	7.88 - 27.26
	Rest of world	11/104 (10.6)	5.40 - 18.14
	Comorbidities		
	no medical history in high risk categories	3/ 26 (11.5)	2.45 - 30.15
	exactly one medical history in high risk categories	5/ 43 (11.6)	3.89 - 25.08
	at least two medical histories in high-risk categories	13/ 98 (13.3)	7.26 - 21.62
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1		
	<=7 days	9/ 58 (15.5)	7.35 - 27.42
	>7 days	9/106 (8.5)	3.96 - 15.51

Analysis based on patients with non-missing values at the respective timepoint
The 95% CI for percentage of subjects in each treatment group was obtained using the Clopper-Pearson Exact method.
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; RR=Relative Risk; OR=Odds Ratio; RD=Risk Difference; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 10 days RDV
Proportion of patients with Recovery
Full Analysis Set

Timepoint	Subgroup Level	10 days RDV n/ N (%)	95% CI for Percentage
Last assessment	Overall	114/167 (68.3)	60.63 - 75.24
	Age		
	< 65 years	80/ 93 (86.0)	77.28 - 92.34
	>= 65 years	34/ 74 (45.9)	34.29 - 57.93
	Gender		
	female	42/ 54 (77.8)	64.40 - 87.96
	male	72/113 (63.7)	54.14 - 72.55
	Oxygen support status		
	High-Flow Oxygen	21/ 59 (35.6)	23.55 - 49.13
	Low-Flow Oxygen	93/108 (86.1)	78.13 - 92.01
	Region		
	Europe	36/ 63 (57.1)	44.05 - 69.54
	Rest of world	78/104 (75.0)	65.55 - 82.97
	Comorbidities		
	no medical history in high risk categories	22/ 26 (84.6)	65.13 - 95.64
	exactly one medical history in high risk categories	24/ 43 (55.8)	39.88 - 70.92
	at least two medical histories in high-risk categories	68/ 98 (69.4)	59.26 - 78.30
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1		
	<=7 days	44/ 58 (75.9)	62.83 - 86.13
	>7 days	70/106 (66.0)	56.20 - 74.96

Analysis based on patients with non-missing values at the respective timepoint
The 95% CI for percentage of subjects in each treatment group was obtained using the Clopper-Pearson Exact method.
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; RR=Relative Risk; OR=Odds Ratio; RD=Risk Difference; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 10 days RDV
Proportion of patients with Clinical Improvement >= 2-Point from Baseline
Full Analysis Set

Timepoint	Subgroup Level	10 days RDV n/ N (%)	95% CI for Percentage
Last assessment	Overall	118/167 (70.7)	63.13 - 77.44
	Age		
	< 65 years	82/ 93 (88.2)	79.82 - 93.95
	>= 65 years	36/ 74 (48.6)	36.85 - 60.56
	Gender		
	female	43/ 54 (79.6)	66.47 - 89.37
	male	75/113 (66.4)	56.88 - 74.99
	Oxygen support status		
	High-Flow Oxygen	25/ 59 (42.4)	29.61 - 55.93
	Low-Flow Oxygen	93/108 (86.1)	78.13 - 92.01
	Region		
	Europe	38/ 63 (60.3)	47.20 - 72.43
	Rest of world	80/104 (76.9)	67.64 - 84.62
	Comorbidities		
	no medical history in high risk categories	22/ 26 (84.6)	65.13 - 95.64
	exactly one medical history in high risk categories	25/ 43 (58.1)	42.13 - 72.99
	at least two medical histories in high-risk categories	71/ 98 (72.4)	62.50 - 80.99
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1		
	<=7 days	44/ 58 (75.9)	62.83 - 86.13
	>7 days	74/106 (69.8)	60.13 - 78.35

Analysis based on patients with non-missing values at the respective timepoint
The 95% CI for percentage of subjects in each treatment group was obtained using the Clopper-Pearson Exact method.
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; RR=Relative Risk; OR=Odds Ratio; RD=Risk Difference; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 10 days RDV
Analysis of Proportion of patients with Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Subgroup Level	10 days RDV (N=167) n/ N (%)	95% CI for Percentage
Overall	59/167 (35.3)	28.10 - 43.09
Age		
< 65 years	21/ 93 (22.6)	14.55 - 32.42
>= 65 years	38/ 74 (51.4)	39.44 - 63.15
Gender		
female	13/ 54 (24.1)	13.49 - 37.64
male	46/113 (40.7)	31.56 - 50.35
Oxygen support status		
High-Flow Oxygen	38/ 59 (64.4)	50.87 - 76.45
Low-Flow Oxygen	21/108 (19.4)	12.46 - 28.17
Region		
Europe	30/ 63 (47.6)	34.88 - 60.59
Rest of world	29/104 (27.9)	19.54 - 37.53
Comorbidities		
no medical history in high risk categories	7/ 26 (26.9)	11.57 - 47.79
exactly one medical history in high risk categories	21/ 43 (48.8)	33.31 - 64.54
at least two medical histories in high-risk categories	31/ 98 (31.6)	22.61 - 41.80
Duration of Symptoms prior to Study Day 1		
<=7 days	19/ 58 (32.8)	21.01 - 46.34
>7 days	37/106 (34.9)	25.90 - 44.78

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
The 95% CI for percentage of subjects in each treatment group was obtained using the Clopper-Pearson Exact method..
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 10 days RDV
Analysis of Proportion of patients with Severe Adverse Events (Grade >=3)
Safety Analysis Set

Subgroup Level	10 days RDV (N=167) n/ N (%)	95% CI for Percentage
Overall	72/167 (43.1)	35.49 - 50.99
Age		
< 65 years	29/ 93 (31.2)	21.98 - 41.63
>= 65 years	43/ 74 (58.1)	46.06 - 69.49
Gender		
female	17/ 54 (31.5)	19.52 - 45.55
male	55/113 (48.7)	39.16 - 58.26
Oxygen support status		
High-Flow Oxygen	42/ 59 (71.2)	57.92 - 82.24
Low-Flow Oxygen	30/108 (27.8)	19.59 - 37.22
Region		
Europe	34/ 63 (54.0)	40.94 - 66.61
Rest of world	38/104 (36.5)	27.31 - 46.55
Comorbidities		
no medical history in high risk categories	9/ 26 (34.6)	17.21 - 55.67
exactly one medical history in high risk categories	22/ 43 (51.2)	35.46 - 66.69
at least two medical histories in high-risk categories	41/ 98 (41.8)	31.95 - 52.23
Duration of Symptoms prior to Study Day 1		
<=7 days	25/ 58 (43.1)	30.16 - 56.77
>7 days	44/106 (41.5)	32.02 - 51.49

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
The 95% CI for percentage of subjects in each treatment group was obtained using the Clopper-Pearson Exact method..
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 10 days RDV
Analysis of Proportion of patients with Adverse Events leading to discontinuation of study drug
Safety Analysis Set

Subgroup Level	10 days RDV (N=167) n/ N (%)	 95% CI for Percentage
Overall	19/167 (11.4)	6.99 - 17.20
Age		
< 65 years	10/ 93 (10.8)	5.28 - 18.89
>= 65 years	9/ 74 (12.2)	5.71 - 21.84
Gender		
female	3/ 54 (5.6)	1.16 - 15.39
male	16/113 (14.2)	8.32 - 21.97
Oxygen support status		
High-Flow Oxygen	11/ 59 (18.6)	9.69 - 30.91
Low-Flow Oxygen	8/108 (7.4)	3.25 - 14.07
Region		
Europe	6/ 63 (9.5)	3.58 - 19.59
Rest of world	13/104 (12.5)	6.83 - 20.43
Comorbidities		
no medical history in high risk categories	5/ 26 (19.2)	6.55 - 39.35
exactly one medical history in high risk categories	3/ 43 (7.0)	1.46 - 19.06
at least two medical histories in high-risk categories	11/ 98 (11.2)	5.74 - 19.20
Duration of Symptoms prior to Study Day 1		
<=7 days	7/ 58 (12.1)	4.99 - 23.30
>7 days	12/106 (11.3)	5.99 - 18.94

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
The 95% CI for percentage of subjects in each treatment group was obtained using the Clopper-Pearson Exact method..
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 10 days RDV
Analysis of Proportion of patients with frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
Safety Analysis Set

SOC / PT	Subgroup Level	10 days RDV (N=167) n/ N (%)	95% CI for Percentage
SOC: Cardiac disorders	Overall	12/167 (7.2)	3.77 - 12.22
	Age		
	< 65 years	3/ 93 (3.2)	0.67 - 9.14
	>= 65 years	9/ 74 (12.2)	5.71 - 21.84
	Gender		
	female	4/ 54 (7.4)	2.06 - 17.89
	male	8/113 (7.1)	3.11 - 13.47
	Oxygen support status		
	High-Flow Oxygen	5/ 59 (8.5)	2.81 - 18.68
	Low-Flow Oxygen	7/108 (6.5)	2.65 - 12.90
	Region		
	Europe	2/ 63 (3.2)	0.39 - 11.00
	Rest of world	10/104 (9.6)	4.71 - 16.97
	Comorbidities		
	no medical history in high risk categories	1/ 26 (3.8)	0.10 - 19.64
	exactly one medical history in high risk categories	1/ 43 (2.3)	0.06 - 12.29
	at least two medical histories in high-risk categories	10/ 98 (10.2)	5.00 - 17.97
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1		
	<=7 days	4/ 58 (6.9)	1.91 - 16.73
	>7 days	8/106 (7.5)	3.31 - 14.33

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
The 95% CI for percentage of subjects in each treatment group was obtained using the Clopper-Pearson Exact method..
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 10 days RDV
Analysis of Proportion of patients with frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
Safety Analysis Set

SOC / PT	Subgroup Level	10 days RDV (N=167) n/ N (%)	95% CI for Percentage
SOC: Gastrointestinal disorders	Overall	38/167 (22.8)	16.63 - 29.87
	Age		
	< 65 years	16/ 93 (17.2)	10.17 - 26.43
	>= 65 years	22/ 74 (29.7)	19.66 - 41.48
	Gender		
	female	15/ 54 (27.8)	16.46 - 41.64
	male	23/113 (20.4)	13.36 - 28.96
	Oxygen support status		
	High-Flow Oxygen	6/ 59 (10.2)	3.82 - 20.83
	Low-Flow Oxygen	32/108 (29.6)	21.23 - 39.18
	Region		
	Europe	5/ 63 (7.9)	2.63 - 17.56
	Rest of world	33/104 (31.7)	22.95 - 41.58
	Comorbidities		
	no medical history in high risk categories	3/ 26 (11.5)	2.45 - 30.15
	exactly one medical history in high risk categories	9/ 43 (20.9)	10.04 - 36.04
	at least two medical histories in high-risk categories	26/ 98 (26.5)	18.12 - 36.41
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1		
	<=7 days	14/ 58 (24.1)	13.87 - 37.17
	>7 days	23/106 (21.7)	14.28 - 30.76

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
The 95% CI for percentage of subjects in each treatment group was obtained using the Clopper-Pearson Exact method..
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 10 days RDV
Analysis of Proportion of patients with frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
Safety Analysis Set

SOC / PT	Subgroup Level	10 days RDV (N=167) n/ N (%)	95% CI for Percentage
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Constipation	Overall	13/167 (7.8)	4.21 - 12.94
	Age		
	< 65 years	7/ 93 (7.5)	3.08 - 14.90
	>= 65 years	6/ 74 (8.1)	3.03 - 16.82
	Gender		
	female	3/ 54 (5.6)	1.16 - 15.39
	male	10/113 (8.8)	4.33 - 15.67
	Oxygen support status		
	High-Flow Oxygen	2/ 59 (3.4)	0.41 - 11.71
	Low-Flow Oxygen	11/108 (10.2)	5.20 - 17.49
	Region		
	Europe	1/ 63 (1.6)	0.04 - 8.53
	Rest of world	12/104 (11.5)	6.11 - 19.29
	Comorbidities		
	no medical history in high risk categories	0/ 26 (0.0)	0.00 - 13.23
	exactly one medical history in high risk categories	3/ 43 (7.0)	1.46 - 19.06
	at least two medical histories in high-risk categories	10/ 98 (10.2)	5.00 - 17.97
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1		
	<=7 days	5/ 58 (8.6)	2.86 - 18.98
	>7 days	8/106 (7.5)	3.31 - 14.33

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
The 95% CI for percentage of subjects in each treatment group was obtained using the Clopper-Pearson Exact method..
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 10 days RDV
Analysis of Proportion of patients with frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
Safety Analysis Set

SOC / PT	Subgroup Level	10 days RDV (N=167) n/ N (%)	95% CI for Percentage
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Nausea	Overall	13/167 (7.8)	4.21 - 12.94
	Age		
	< 65 years	5/ 93 (5.4)	1.77 - 12.10
	>= 65 years	8/ 74 (10.8)	4.78 - 20.20
	Gender		
	female	6/ 54 (11.1)	4.19 - 22.63
	male	7/113 (6.2)	2.53 - 12.35
	Oxygen support status		
	High-Flow Oxygen	0/ 59 (0.0)	0.00 - 6.06
	Low-Flow Oxygen	13/108 (12.0)	6.57 - 19.70
	Region		
	Europe	0/ 63 (0.0)	0.00 - 5.69
	Rest of world	13/104 (12.5)	6.83 - 20.43
	Comorbidities		
	no medical history in high risk categories	1/ 26 (3.8)	0.10 - 19.64
	exactly one medical history in high risk categories	4/ 43 (9.3)	2.59 - 22.14
	at least two medical histories in high-risk categories	8/ 98 (8.2)	3.59 - 15.45
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1		
	<=7 days	3/ 58 (5.2)	1.08 - 14.38
	>7 days	10/106 (9.4)	4.62 - 16.67

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
The 95% CI for percentage of subjects in each treatment group was obtained using the Clopper-Pearson Exact method..
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 10 days RDV
Analysis of Proportion of patients with frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
Safety Analysis Set

SOC / PT	Subgroup Level	10 days RDV (N=167) n/ N (%)	95% CI for Percentage
SOC: General disorders and administration site conditions	Overall	14/167 (8.4)	4.66 - 13.67
	Age		
	< 65 years	7/ 93 (7.5)	3.08 - 14.90
	>= 65 years	7/ 74 (9.5)	3.89 - 18.52
	Gender		
	female	8/ 54 (14.8)	6.62 - 27.12
	male	6/113 (5.3)	1.97 - 11.20
	Oxygen support status		
	High-Flow Oxygen	5/ 59 (8.5)	2.81 - 18.68
	Low-Flow Oxygen	9/108 (8.3)	3.88 - 15.23
	Region		
	Europe	7/ 63 (11.1)	4.59 - 21.56
	Rest of world	7/104 (6.7)	2.75 - 13.38
	Comorbidities		
	no medical history in high risk categories	5/ 26 (19.2)	6.55 - 39.35
	exactly one medical history in high risk categories	2/ 43 (4.7)	0.57 - 15.81
	at least two medical histories in high-risk categories	7/ 98 (7.1)	2.92 - 14.16
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1		
	<=7 days	5/ 58 (8.6)	2.86 - 18.98
	>7 days	8/106 (7.5)	3.31 - 14.33

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
The 95% CI for percentage of subjects in each treatment group was obtained using the Clopper-Pearson Exact method..
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 10 days RDV
Analysis of Proportion of patients with frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
Safety Analysis Set

SOC / PT	Subgroup Level	10 days RDV (N=167) n/ N (%)	95% CI for Percentage
SOC: Infections and infestations	Overall	29/167 (17.4)	11.95 - 23.98
	Age		
	< 65 years	11/ 93 (11.8)	6.05 - 20.18
	>= 65 years	18/ 74 (24.3)	15.10 - 35.69
	Gender		
	female	8/ 54 (14.8)	6.62 - 27.12
	male	21/113 (18.6)	11.89 - 26.99
	Oxygen support status		
	High-Flow Oxygen	19/ 59 (32.2)	20.62 - 45.64
	Low-Flow Oxygen	10/108 (9.3)	4.53 - 16.37
	Region		
	Europe	18/ 63 (28.6)	17.89 - 41.35
	Rest of world	11/104 (10.6)	5.40 - 18.14
	Comorbidities		
	no medical history in high risk categories	3/ 26 (11.5)	2.45 - 30.15
	exactly one medical history in high risk categories	10/ 43 (23.3)	11.76 - 38.63
	at least two medical histories in high-risk categories	16/ 98 (16.3)	9.63 - 25.16
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1		
	<=7 days	7/ 58 (12.1)	4.99 - 23.30
	>7 days	20/106 (18.9)	11.92 - 27.62

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
The 95% CI for percentage of subjects in each treatment group was obtained using the Clopper-Pearson Exact method..
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 10 days RDV
Analysis of Proportion of patients with frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
Safety Analysis Set

SOC / PT	Subgroup Level	10 days RDV (N=167) n/ N (%)	95% CI for Percentage
SOC: Infections and infestations, PT: Corona virus infection	Overall	10/167 (6.0)	2.91 - 10.74
	Age		
	< 65 years	2/ 93 (2.2)	0.26 - 7.55
	>= 65 years	8/ 74 (10.8)	4.78 - 20.20
	Gender		
	female	4/ 54 (7.4)	2.06 - 17.89
	male	6/113 (5.3)	1.97 - 11.20
	Oxygen support status		
	High-Flow Oxygen	10/ 59 (16.9)	8.44 - 28.97
	Low-Flow Oxygen	0/108 (0.0)	0.00 - 3.36
	Region		
	Europe	10/ 63 (15.9)	7.88 - 27.26
	Rest of world	0/104 (0.0)	0.00 - 3.48
	Comorbidities		
	no medical history in high risk categories	0/ 26 (0.0)	0.00 - 13.23
	exactly one medical history in high risk categories	4/ 43 (9.3)	2.59 - 22.14
	at least two medical histories in high-risk categories	6/ 98 (6.1)	2.28 - 12.85
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1		
	<=7 days	1/ 58 (1.7)	0.04 - 9.24
	>7 days	7/106 (6.6)	2.70 - 13.13

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
The 95% CI for percentage of subjects in each treatment group was obtained using the Clopper-Pearson Exact method..
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 10 days RDV
Analysis of Proportion of patients with frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
Safety Analysis Set

SOC / PT	Subgroup Level	10 days RDV (N=167) n/ N (%)	95% CI for Percentage
SOC: Investigations	Overall	34/167 (20.4)	14.53 - 27.27
	Age		
	< 65 years	15/ 93 (16.1)	9.32 - 25.20
	>= 65 years	19/ 74 (25.7)	16.22 - 37.16
	Gender		
	female	8/ 54 (14.8)	6.62 - 27.12
	male	26/113 (23.0)	15.61 - 31.87
	Oxygen support status		
	High-Flow Oxygen	12/ 59 (20.3)	10.98 - 32.83
	Low-Flow Oxygen	22/108 (20.4)	13.23 - 29.20
	Region		
	Europe	8/ 63 (12.7)	5.65 - 23.50
	Rest of world	26/104 (25.0)	17.03 - 34.45
	Comorbidities		
	no medical history in high risk categories	6/ 26 (23.1)	8.97 - 43.65
	exactly one medical history in high risk categories	6/ 43 (14.0)	5.30 - 27.93
	at least two medical histories in high-risk categories	22/ 98 (22.4)	14.64 - 31.99
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1		
	<=7 days	9/ 58 (15.5)	7.35 - 27.42
	>7 days	25/106 (23.6)	15.88 - 32.82

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
The 95% CI for percentage of subjects in each treatment group was obtained using the Clopper-Pearson Exact method..
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 10 days RDV
Analysis of Proportion of patients with frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
Safety Analysis Set

SOC / PT	Subgroup Level	10 days RDV (N=167) n/ N (%)	95% CI for Percentage
SOC: Investigations, PT: Alanine aminotransferase increased	Overall	12/167 (7.2)	3.77 - 12.22
	Age		
	< 65 years	7/ 93 (7.5)	3.08 - 14.90
	>= 65 years	5/ 74 (6.8)	2.23 - 15.07
	Gender		
	female	3/ 54 (5.6)	1.16 - 15.39
	male	9/113 (8.0)	3.71 - 14.58
	Oxygen support status		
	High-Flow Oxygen	4/ 59 (6.8)	1.88 - 16.46
	Low-Flow Oxygen	8/108 (7.4)	3.25 - 14.07
	Region		
	Europe	3/ 63 (4.8)	0.99 - 13.29
	Rest of world	9/104 (8.7)	4.03 - 15.79
	Comorbidities		
	no medical history in high risk categories	4/ 26 (15.4)	4.36 - 34.87
	exactly one medical history in high risk categories	2/ 43 (4.7)	0.57 - 15.81
	at least two medical histories in high-risk categories	6/ 98 (6.1)	2.28 - 12.85
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1		
	<=7 days	6/ 58 (10.3)	3.89 - 21.17
	>7 days	6/106 (5.7)	2.11 - 11.91

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
The 95% CI for percentage of subjects in each treatment group was obtained using the Clopper-Pearson Exact method..
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 10 days RDV
Analysis of Proportion of patients with frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
Safety Analysis Set

SOC / PT	Subgroup Level	10 days RDV (N=167) n/ N (%)	95% CI for Percentage
SOC: Investigations, PT: Aspartate aminotransferase increased	Overall	11/167 (6.6)	3.33 - 11.48
	Age		
	< 65 years	6/ 93 (6.5)	2.40 - 13.52
	>= 65 years	5/ 74 (6.8)	2.23 - 15.07
	Gender		
	female	4/ 54 (7.4)	2.06 - 17.89
	male	7/113 (6.2)	2.53 - 12.35
	Oxygen support status		
	High-Flow Oxygen	1/ 59 (1.7)	0.04 - 9.09
	Low-Flow Oxygen	10/108 (9.3)	4.53 - 16.37
	Region		
	Europe	1/ 63 (1.6)	0.04 - 8.53
	Rest of world	10/104 (9.6)	4.71 - 16.97
	Comorbidities		
	no medical history in high risk categories	3/ 26 (11.5)	2.45 - 30.15
	exactly one medical history in high risk categories	1/ 43 (2.3)	0.06 - 12.29
	at least two medical histories in high-risk categories	7/ 98 (7.1)	2.92 - 14.16
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1		
	<=7 days	4/ 58 (6.9)	1.91 - 16.73
	>7 days	7/106 (6.6)	2.70 - 13.13

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
The 95% CI for percentage of subjects in each treatment group was obtained using the Clopper-Pearson Exact method..
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 10 days RDV
Analysis of Proportion of patients with frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
Safety Analysis Set

SOC / PT	Subgroup Level	10 days RDV (N=167) n/ N (%)	95% CI for Percentage
SOC: Metabolism and nutrition disorders	Overall	24/167 (14.4)	9.43 - 20.62
	Age		
	< 65 years	9/ 93 (9.7)	4.52 - 17.58
	>= 65 years	15/ 74 (20.3)	11.81 - 31.22
	Gender		
	female	8/ 54 (14.8)	6.62 - 27.12
	male	16/113 (14.2)	8.32 - 21.97
	Oxygen support status		
	High-Flow Oxygen	9/ 59 (15.3)	7.22 - 26.99
	Low-Flow Oxygen	15/108 (13.9)	7.99 - 21.87
	Region		
	Europe	3/ 63 (4.8)	0.99 - 13.29
	Rest of world	21/104 (20.2)	12.96 - 29.19
	Comorbidities		
	no medical history in high risk categories	0/ 26 (0.0)	0.00 - 13.23
	exactly one medical history in high risk categories	5/ 43 (11.6)	3.89 - 25.08
	at least two medical histories in high-risk categories	19/ 98 (19.4)	12.10 - 28.61
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1		
	<=7 days	9/ 58 (15.5)	7.35 - 27.42
	>7 days	15/106 (14.2)	8.14 - 22.26

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
The 95% CI for percentage of subjects in each treatment group was obtained using the Clopper-Pearson Exact method..
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 10 days RDV
Analysis of Proportion of patients with frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
Safety Analysis Set

SOC / PT	Subgroup Level	10 days RDV (N=167) n/ N (%)	95% CI for Percentage
SOC: Metabolism and nutrition disorders, PT: Hypokalaemia	Overall	12/167 (7.2)	3.77 - 12.22
	Age		
	< 65 years	2/ 93 (2.2)	0.26 - 7.55
	>= 65 years	10/ 74 (13.5)	6.68 - 23.45
	Gender		
	female	5/ 54 (9.3)	3.08 - 20.30
	male	7/113 (6.2)	2.53 - 12.35
	Oxygen support status		
	High-Flow Oxygen	5/ 59 (8.5)	2.81 - 18.68
	Low-Flow Oxygen	7/108 (6.5)	2.65 - 12.90
	Region		
	Europe	1/ 63 (1.6)	0.04 - 8.53
	Rest of world	11/104 (10.6)	5.40 - 18.14
	Comorbidities		
	no medical history in high risk categories	0/ 26 (0.0)	0.00 - 13.23
	exactly one medical history in high risk categories	1/ 43 (2.3)	0.06 - 12.29
	at least two medical histories in high-risk categories	11/ 98 (11.2)	5.74 - 19.20
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1		
	<=7 days	4/ 58 (6.9)	1.91 - 16.73
	>7 days	8/106 (7.5)	3.31 - 14.33

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
The 95% CI for percentage of subjects in each treatment group was obtained using the Clopper-Pearson Exact method..
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 10 days RDV
Analysis of Proportion of patients with frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
Safety Analysis Set

SOC / PT	Subgroup Level	10 days RDV (N=167) n/ N (%)	95% CI for Percentage
SOC: Nervous system disorders	Overall	12/167 (7.2)	3.77 - 12.22
	Age		
	< 65 years	6/ 93 (6.5)	2.40 - 13.52
	>= 65 years	6/ 74 (8.1)	3.03 - 16.82
	Gender		
	female	2/ 54 (3.7)	0.45 - 12.75
	male	10/113 (8.8)	4.33 - 15.67
	Oxygen support status		
	High-Flow Oxygen	2/ 59 (3.4)	0.41 - 11.71
	Low-Flow Oxygen	10/108 (9.3)	4.53 - 16.37
	Region		
	Europe	0/ 63 (0.0)	0.00 - 5.69
	Rest of world	12/104 (11.5)	6.11 - 19.29
	Comorbidities		
	no medical history in high risk categories	0/ 26 (0.0)	0.00 - 13.23
	exactly one medical history in high risk categories	4/ 43 (9.3)	2.59 - 22.14
	at least two medical histories in high-risk categories	8/ 98 (8.2)	3.59 - 15.45
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1		
	<=7 days	6/ 58 (10.3)	3.89 - 21.17
	>7 days	6/106 (5.7)	2.11 - 11.91

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
The 95% CI for percentage of subjects in each treatment group was obtained using the Clopper-Pearson Exact method..
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 10 days RDV
Analysis of Proportion of patients with frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
Safety Analysis Set

SOC / PT	Subgroup Level	10 days RDV (N=167) n/ N (%)	95% CI for Percentage
SOC: Psychiatric disorders	Overall	23/167 (13.8)	8.94 - 19.95
	Age		
	< 65 years	14/ 93 (15.1)	8.48 - 23.97
	>= 65 years	9/ 74 (12.2)	5.71 - 21.84
	Gender		
	female	3/ 54 (5.6)	1.16 - 15.39
	male	20/113 (17.7)	11.16 - 26.00
	Oxygen support status		
	High-Flow Oxygen	8/ 59 (13.6)	6.04 - 24.98
	Low-Flow Oxygen	15/108 (13.9)	7.99 - 21.87
	Region		
	Europe	6/ 63 (9.5)	3.58 - 19.59
	Rest of world	17/104 (16.3)	9.82 - 24.88
	Comorbidities		
	no medical history in high risk categories	2/ 26 (7.7)	0.95 - 25.13
	exactly one medical history in high risk categories	8/ 43 (18.6)	8.39 - 33.40
	at least two medical histories in high-risk categories	13/ 98 (13.3)	7.26 - 21.62
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1		
	<=7 days	9/ 58 (15.5)	7.35 - 27.42
	>7 days	14/106 (13.2)	7.41 - 21.17

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
The 95% CI for percentage of subjects in each treatment group was obtained using the Clopper-Pearson Exact method..
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 10 days RDV
Analysis of Proportion of patients with frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
Safety Analysis Set

SOC / PT	Subgroup Level	10 days RDV (N=167) n/ N (%)	95% CI for Percentage
SOC: Renal and urinary disorders	Overall	15/167 (9.0)	5.11 - 14.38
	Age		
	< 65 years	3/ 93 (3.2)	0.67 - 9.14
	>= 65 years	12/ 74 (16.2)	8.67 - 26.61
	Gender		
	female	4/ 54 (7.4)	2.06 - 17.89
	male	11/113 (9.7)	4.96 - 16.75
	Oxygen support status		
	High-Flow Oxygen	7/ 59 (11.9)	4.91 - 22.93
	Low-Flow Oxygen	8/108 (7.4)	3.25 - 14.07
	Region		
	Europe	3/ 63 (4.8)	0.99 - 13.29
	Rest of world	12/104 (11.5)	6.11 - 19.29
	Comorbidities		
	no medical history in high risk categories	0/ 26 (0.0)	0.00 - 13.23
	exactly one medical history in high risk categories	4/ 43 (9.3)	2.59 - 22.14
	at least two medical histories in high-risk categories	11/ 98 (11.2)	5.74 - 19.20
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1		
	<=7 days	8/ 58 (13.8)	6.15 - 25.38
	>7 days	7/106 (6.6)	2.70 - 13.13

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
The 95% CI for percentage of subjects in each treatment group was obtained using the Clopper-Pearson Exact method..
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 10 days RDV
Analysis of Proportion of patients with frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
Safety Analysis Set

SOC / PT	Subgroup Level	10 days RDV (N=167) n/ N (%)	95% CI for Percentage
SOC: Renal and urinary disorders, PT: Acute kidney injury	Overall	13/167 (7.8)	4.21 - 12.94
	Age		
	< 65 years	3/ 93 (3.2)	0.67 - 9.14
	>= 65 years	10/ 74 (13.5)	6.68 - 23.45
	Gender		
	female	4/ 54 (7.4)	2.06 - 17.89
	male	9/113 (8.0)	3.71 - 14.58
	Oxygen support status		
	High-Flow Oxygen	6/ 59 (10.2)	3.82 - 20.83
	Low-Flow Oxygen	7/108 (6.5)	2.65 - 12.90
	Region		
	Europe	3/ 63 (4.8)	0.99 - 13.29
	Rest of world	10/104 (9.6)	4.71 - 16.97
	Comorbidities		
	no medical history in high risk categories	0/ 26 (0.0)	0.00 - 13.23
	exactly one medical history in high risk categories	4/ 43 (9.3)	2.59 - 22.14
	at least two medical histories in high-risk categories	9/ 98 (9.2)	4.29 - 16.72
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1		
	<=7 days	7/ 58 (12.1)	4.99 - 23.30
	>7 days	6/106 (5.7)	2.11 - 11.91

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
The 95% CI for percentage of subjects in each treatment group was obtained using the Clopper-Pearson Exact method..
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 10 days RDV
Analysis of Proportion of patients with frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
Safety Analysis Set

SOC / PT	Subgroup Level	10 days RDV (N=167) n/ N (%)	95% CI for Percentage
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Overall	57/167 (34.1)	26.98 - 41.86
	Age		
	< 65 years	23/ 93 (24.7)	16.37 - 34.76
	>= 65 years	34/ 74 (45.9)	34.29 - 57.93
	Gender		
	female	14/ 54 (25.9)	14.96 - 39.65
	male	43/113 (38.1)	29.08 - 47.67
	Oxygen support status		
	High-Flow Oxygen	26/ 59 (44.1)	31.16 - 57.60
	Low-Flow Oxygen	31/108 (28.7)	20.41 - 38.20
	Region		
	Europe	16/ 63 (25.4)	15.27 - 37.94
	Rest of world	41/104 (39.4)	29.98 - 49.49
	Comorbidities		
	no medical history in high risk categories	8/ 26 (30.8)	14.33 - 51.79
	exactly one medical history in high risk categories	15/ 43 (34.9)	21.01 - 50.93
	at least two medical histories in high-risk categories	34/ 98 (34.7)	25.36 - 44.98
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1		
	<=7 days	16/ 58 (27.6)	16.66 - 40.90
	>7 days	40/106 (37.7)	28.50 - 47.67

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
The 95% CI for percentage of subjects in each treatment group was obtained using the Clopper-Pearson Exact method..
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 10 days RDV
Analysis of Proportion of patients with frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
Safety Analysis Set

SOC / PT	Subgroup Level	10 days RDV (N=167) n/ N (%)	95% CI for Percentage
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Acute respiratory failure	Overall	18/167 (10.8)	6.51 - 16.50
	Age		
	< 65 years	6/ 93 (6.5)	2.40 - 13.52
	>= 65 years	12/ 74 (16.2)	8.67 - 26.61
	Gender		
	female	4/ 54 (7.4)	2.06 - 17.89
	male	14/113 (12.4)	6.94 - 19.91
	Oxygen support status		
	High-Flow Oxygen	11/ 59 (18.6)	9.69 - 30.91
	Low-Flow Oxygen	7/108 (6.5)	2.65 - 12.90
	Region		
	Europe	6/ 63 (9.5)	3.58 - 19.59
	Rest of world	12/104 (11.5)	6.11 - 19.29
	Comorbidities		
	no medical history in high risk categories	1/ 26 (3.8)	0.10 - 19.64
	exactly one medical history in high risk categories	6/ 43 (14.0)	5.30 - 27.93
	at least two medical histories in high-risk categories	11/ 98 (11.2)	5.74 - 19.20
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1		
	<=7 days	4/ 58 (6.9)	1.91 - 16.73
	>7 days	13/106 (12.3)	6.69 - 20.06

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
The 95% CI for percentage of subjects in each treatment group was obtained using the Clopper-Pearson Exact method..
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 10 days RDV
Analysis of Proportion of patients with frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
Safety Analysis Set

SOC / PT	Subgroup Level	10 days RDV (N=167) n/ N (%)	95% CI for Percentage
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Respiratory failure	Overall	14/167 (8.4)	4.66 - 13.67
	Age		
	< 65 years	4/ 93 (4.3)	1.18 - 10.65
	>= 65 years	10/ 74 (13.5)	6.68 - 23.45
	Gender		
	female	2/ 54 (3.7)	0.45 - 12.75
	male	12/113 (10.6)	5.61 - 17.82
	Oxygen support status		
	High-Flow Oxygen	6/ 59 (10.2)	3.82 - 20.83
	Low-Flow Oxygen	8/108 (7.4)	3.25 - 14.07
	Region		
	Europe	4/ 63 (6.3)	1.76 - 15.47
	Rest of world	10/104 (9.6)	4.71 - 16.97
	Comorbidities		
	no medical history in high risk categories	1/ 26 (3.8)	0.10 - 19.64
	exactly one medical history in high risk categories	5/ 43 (11.6)	3.89 - 25.08
	at least two medical histories in high-risk categories	8/ 98 (8.2)	3.59 - 15.45
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1		
	<=7 days	6/ 58 (10.3)	3.89 - 21.17
	>7 days	8/106 (7.5)	3.31 - 14.33

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
The 95% CI for percentage of subjects in each treatment group was obtained using the Clopper-Pearson Exact method..
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 10 days RDV
Analysis of Proportion of patients with frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
Safety Analysis Set

SOC / PT	Subgroup Level	10 days RDV (N=167) n/ N (%)	95% CI for Percentage
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders	Overall	11/167 (6.6)	3.33 - 11.48
	Age		
	< 65 years	5/ 93 (5.4)	1.77 - 12.10
	>= 65 years	6/ 74 (8.1)	3.03 - 16.82
	Gender		
	female	3/ 54 (5.6)	1.16 - 15.39
	male	8/113 (7.1)	3.11 - 13.47
	Oxygen support status		
	High-Flow Oxygen	1/ 59 (1.7)	0.04 - 9.09
	Low-Flow Oxygen	10/108 (9.3)	4.53 - 16.37
	Region		
	Europe	1/ 63 (1.6)	0.04 - 8.53
	Rest of world	10/104 (9.6)	4.71 - 16.97
	Comorbidities		
	no medical history in high risk categories	0/ 26 (0.0)	0.00 - 13.23
	exactly one medical history in high risk categories	3/ 43 (7.0)	1.46 - 19.06
	at least two medical histories in high-risk categories	8/ 98 (8.2)	3.59 - 15.45
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1		
	<=7 days	3/ 58 (5.2)	1.08 - 14.38
	>7 days	8/106 (7.5)	3.31 - 14.33

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
The 95% CI for percentage of subjects in each treatment group was obtained using the Clopper-Pearson Exact method..
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 10 days RDV
Analysis of Proportion of patients with frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
Safety Analysis Set

SOC / PT	Subgroup Level	10 days RDV (N=167) n/ N (%)	95% CI for Percentage
SOC: Vascular disorders	Overall	23/167 (13.8)	8.94 - 19.95
	Age		
	< 65 years	6/ 93 (6.5)	2.40 - 13.52
	>= 65 years	17/ 74 (23.0)	13.99 - 34.21
	Gender		
	female	8/ 54 (14.8)	6.62 - 27.12
	male	15/113 (13.3)	7.62 - 20.95
	Oxygen support status		
	High-Flow Oxygen	9/ 59 (15.3)	7.22 - 26.99
	Low-Flow Oxygen	14/108 (13.0)	7.27 - 20.79
	Region		
	Europe	6/ 63 (9.5)	3.58 - 19.59
	Rest of world	17/104 (16.3)	9.82 - 24.88
	Comorbidities		
	no medical history in high risk categories	1/ 26 (3.8)	0.10 - 19.64
	exactly one medical history in high risk categories	7/ 43 (16.3)	6.81 - 30.70
	at least two medical histories in high-risk categories	15/ 98 (15.3)	8.83 - 23.99
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1		
	<=7 days	10/ 58 (17.2)	8.59 - 29.43
	>7 days	13/106 (12.3)	6.69 - 20.06

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
The 95% CI for percentage of subjects in each treatment group was obtained using the Clopper-Pearson Exact method..
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 10 days RDV
Analysis of Proportion of patients with frequent Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
Safety Analysis Set

SOC / PT	Subgroup Level	10 days RDV (N=167) n/ N (%)	95% CI for Percentage
SOC: Vascular disorders, PT: Hypotension	Overall	11/167 (6.6)	3.33 - 11.48
	Age		
	< 65 years	2/ 93 (2.2)	0.26 - 7.55
	>= 65 years	9/ 74 (12.2)	5.71 - 21.84
	Gender		
	female	4/ 54 (7.4)	2.06 - 17.89
	male	7/113 (6.2)	2.53 - 12.35
	Oxygen support status		
	High-Flow Oxygen	5/ 59 (8.5)	2.81 - 18.68
	Low-Flow Oxygen	6/108 (5.6)	2.07 - 11.70
	Region		
	Europe	2/ 63 (3.2)	0.39 - 11.00
	Rest of world	9/104 (8.7)	4.03 - 15.79
	Comorbidities		
	no medical history in high risk categories	1/ 26 (3.8)	0.10 - 19.64
	exactly one medical history in high risk categories	5/ 43 (11.6)	3.89 - 25.08
	at least two medical histories in high-risk categories	5/ 98 (5.1)	1.68 - 11.51
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1		
	<=7 days	4/ 58 (6.9)	1.91 - 16.73
	>7 days	7/106 (6.6)	2.70 - 13.13

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
The 95% CI for percentage of subjects in each treatment group was obtained using the Clopper-Pearson Exact method..
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 10 days RDV
Analysis of Proportion of patients with frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
Safety Analysis Set

SOC / PT	Subgroup Level	10 days RDV (N=167) n/ N (%)	95% CI for Percentage
SOC: Infections and infestations	Overall	16/167 (9.6)	5.58 - 15.09
	Age		
	< 65 years	4/ 93 (4.3)	1.18 - 10.65
	>= 65 years	12/ 74 (16.2)	8.67 - 26.61
	Gender		
	female	4/ 54 (7.4)	2.06 - 17.89
	male	12/113 (10.6)	5.61 - 17.82
	Oxygen support status		
	High-Flow Oxygen	13/ 59 (22.0)	12.29 - 34.73
	Low-Flow Oxygen	3/108 (2.8)	0.58 - 7.90
	Region		
	Europe	12/ 63 (19.0)	10.25 - 30.91
	Rest of world	4/104 (3.8)	1.06 - 9.56
	Comorbidities		
	no medical history in high risk categories	1/ 26 (3.8)	0.10 - 19.64
	exactly one medical history in high risk categories	5/ 43 (11.6)	3.89 - 25.08
	at least two medical histories in high-risk categories	10/ 98 (10.2)	5.00 - 17.97
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1		
	<=7 days	3/ 58 (5.2)	1.08 - 14.38
	>7 days	11/106 (10.4)	5.30 - 17.81

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
The 95% CI for percentage of subjects in each treatment group was obtained using the Clopper-Pearson Exact method..
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 10 days RDV
Analysis of Proportion of patients with frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
Safety Analysis Set

SOC / PT	Subgroup Level	10 days RDV (N=167) n/ N (%)	95% CI for Percentage
SOC: Infections and infestations, PT: Corona virus infection	Overall	10/167 (6.0)	2.91 - 10.74
	Age		
	< 65 years	2/ 93 (2.2)	0.26 - 7.55
	>= 65 years	8/ 74 (10.8)	4.78 - 20.20
	Gender		
	female	4/ 54 (7.4)	2.06 - 17.89
	male	6/113 (5.3)	1.97 - 11.20
	Oxygen support status		
	High-Flow Oxygen	10/ 59 (16.9)	8.44 - 28.97
	Low-Flow Oxygen	0/108 (0.0)	0.00 - 3.36
	Region		
	Europe	10/ 63 (15.9)	7.88 - 27.26
	Rest of world	0/104 (0.0)	0.00 - 3.48
	Comorbidities		
	no medical history in high risk categories	0/ 26 (0.0)	0.00 - 13.23
	exactly one medical history in high risk categories	4/ 43 (9.3)	2.59 - 22.14
	at least two medical histories in high-risk categories	6/ 98 (6.1)	2.28 - 12.85
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1		
	<=7 days	1/ 58 (1.7)	0.04 - 9.24
	>7 days	7/106 (6.6)	2.70 - 13.13

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
The 95% CI for percentage of subjects in each treatment group was obtained using the Clopper-Pearson Exact method..
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 10 days RDV
Analysis of Proportion of patients with frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
Safety Analysis Set

SOC / PT	Subgroup Level	10 days RDV (N=167) n/ N (%)	95% CI for Percentage
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Overall	41/167 (24.6)	18.23 - 31.80
	Age		
	< 65 years	17/ 93 (18.3)	11.02 - 27.65
	>= 65 years	24/ 74 (32.4)	22.00 - 44.32
	Gender		
	female	8/ 54 (14.8)	6.62 - 27.12
	male	33/113 (29.2)	21.03 - 38.50
	Oxygen support status		
	High-Flow Oxygen	24/ 59 (40.7)	28.07 - 54.25
	Low-Flow Oxygen	17/108 (15.7)	9.45 - 24.00
	Region		
	Europe	16/ 63 (25.4)	15.27 - 37.94
	Rest of world	25/104 (24.0)	16.20 - 33.41
	Comorbidities		
	no medical history in high risk categories	7/ 26 (26.9)	11.57 - 47.79
	exactly one medical history in high risk categories	14/ 43 (32.6)	19.08 - 48.54
	at least two medical histories in high-risk categories	20/ 98 (20.4)	12.93 - 29.74
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1		
	<=7 days	12/ 58 (20.7)	11.17 - 33.35
	>7 days	28/106 (26.4)	18.32 - 35.87

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
The 95% CI for percentage of subjects in each treatment group was obtained using the Clopper-Pearson Exact method..
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 10 days RDV
Analysis of Proportion of patients with frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
Safety Analysis Set

SOC / PT	Subgroup Level	10 days RDV (N=167) n/ N (%)	95% CI for Percentage
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Acute respiratory failure	Overall	15/167 (9.0)	5.11 - 14.38
	Age		
	< 65 years	4/ 93 (4.3)	1.18 - 10.65
	>= 65 years	11/ 74 (14.9)	7.66 - 25.04
	Gender		
	female	3/ 54 (5.6)	1.16 - 15.39
	male	12/113 (10.6)	5.61 - 17.82
	Oxygen support status		
	High-Flow Oxygen	11/ 59 (18.6)	9.69 - 30.91
	Low-Flow Oxygen	4/108 (3.7)	1.02 - 9.21
	Region		
	Europe	6/ 63 (9.5)	3.58 - 19.59
	Rest of world	9/104 (8.7)	4.03 - 15.79
	Comorbidities		
	no medical history in high risk categories	1/ 26 (3.8)	0.10 - 19.64
	exactly one medical history in high risk categories	6/ 43 (14.0)	5.30 - 27.93
	at least two medical histories in high-risk categories	8/ 98 (8.2)	3.59 - 15.45
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1		
	<=7 days	3/ 58 (5.2)	1.08 - 14.38
	>7 days	11/106 (10.4)	5.30 - 17.81

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
The 95% CI for percentage of subjects in each treatment group was obtained using the Clopper-Pearson Exact method..
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 10 days RDV
Analysis of Proportion of patients with frequent Serious Adverse Event by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
Safety Analysis Set

SOC / PT	Subgroup Level	10 days RDV (N=167) n/ N (%)	95% CI for Percentage
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Respiratory failure	Overall	10/167 (6.0)	2.91 - 10.74
	Age		
	< 65 years	3/ 93 (3.2)	0.67 - 9.14
	>= 65 years	7/ 74 (9.5)	3.89 - 18.52
	Gender		
	female	2/ 54 (3.7)	0.45 - 12.75
	male	8/113 (7.1)	3.11 - 13.47
	Oxygen support status		
	High-Flow Oxygen	6/ 59 (10.2)	3.82 - 20.83
	Low-Flow Oxygen	4/108 (3.7)	1.02 - 9.21
	Region		
	Europe	4/ 63 (6.3)	1.76 - 15.47
	Rest of world	6/104 (5.8)	2.15 - 12.13
	Comorbidities		
	no medical history in high risk categories	0/ 26 (0.0)	0.00 - 13.23
	exactly one medical history in high risk categories	4/ 43 (9.3)	2.59 - 22.14
	at least two medical histories in high-risk categories	6/ 98 (6.1)	2.28 - 12.85
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1		
	<=7 days	4/ 58 (6.9)	1.91 - 16.73
	>7 days	6/106 (5.7)	2.11 - 11.91

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
The 95% CI for percentage of subjects in each treatment group was obtained using the Clopper-Pearson Exact method..
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 10 days RDV
Analysis of Proportion of patients with frequent Severe Adverse Event (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
Safety Analysis Set

SOC / PT	Subgroup Level	10 days RDV (N=167) n/ N (%)	95% CI for Percentage
SOC: Infections and infestations	Overall	21/167 (12.6)	7.96 - 18.58
	Age		
	< 65 years	7/ 93 (7.5)	3.08 - 14.90
	>= 65 years	14/ 74 (18.9)	10.75 - 29.70
	Gender		
	female	5/ 54 (9.3)	3.08 - 20.30
	male	16/113 (14.2)	8.32 - 21.97
	Oxygen support status		
	High-Flow Oxygen	17/ 59 (28.8)	17.76 - 42.08
	Low-Flow Oxygen	4/108 (3.7)	1.02 - 9.21
	Region		
	Europe	15/ 63 (23.8)	13.98 - 36.21
	Rest of world	6/104 (5.8)	2.15 - 12.13
	Comorbidities		
	no medical history in high risk categories	2/ 26 (7.7)	0.95 - 25.13
	exactly one medical history in high risk categories	7/ 43 (16.3)	6.81 - 30.70
	at least two medical histories in high-risk categories	12/ 98 (12.2)	6.49 - 20.41
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1		
	<=7 days	5/ 58 (8.6)	2.86 - 18.98
	>7 days	14/106 (13.2)	7.41 - 21.17

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
The 95% CI for percentage of subjects in each treatment group was obtained using the Clopper-Pearson Exact method..
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 10 days RDV
Analysis of Proportion of patients with frequent Severe Adverse Event (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
Safety Analysis Set

SOC / PT	Subgroup Level	10 days RDV (N=167) n/ N (%)	95% CI for Percentage
SOC: Infections and infestations, PT: Corona virus infection	Overall	10/167 (6.0)	2.91 - 10.74
	Age		
	< 65 years	2/ 93 (2.2)	0.26 - 7.55
	>= 65 years	8/ 74 (10.8)	4.78 - 20.20
	Gender		
	female	4/ 54 (7.4)	2.06 - 17.89
	male	6/113 (5.3)	1.97 - 11.20
	Oxygen support status		
	High-Flow Oxygen	10/ 59 (16.9)	8.44 - 28.97
	Low-Flow Oxygen	0/108 (0.0)	0.00 - 3.36
	Region		
	Europe	10/ 63 (15.9)	7.88 - 27.26
	Rest of world	0/104 (0.0)	0.00 - 3.48
	Comorbidities		
	no medical history in high risk categories	0/ 26 (0.0)	0.00 - 13.23
	exactly one medical history in high risk categories	4/ 43 (9.3)	2.59 - 22.14
	at least two medical histories in high-risk categories	6/ 98 (6.1)	2.28 - 12.85
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1		
	<=7 days	1/ 58 (1.7)	0.04 - 9.24
	>7 days	7/106 (6.6)	2.70 - 13.13

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
The 95% CI for percentage of subjects in each treatment group was obtained using the Clopper-Pearson Exact method..
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 10 days RDV
Analysis of Proportion of patients with frequent Severe Adverse Event (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
Safety Analysis Set

SOC / PT	Subgroup Level	10 days RDV (N=167) n/ N (%)	95% CI for Percentage
SOC: Investigations	Overall	15/167 (9.0)	5.11 - 14.38
	Age		
	< 65 years	7/ 93 (7.5)	3.08 - 14.90
	>= 65 years	8/ 74 (10.8)	4.78 - 20.20
	Gender		
	female	1/ 54 (1.9)	0.05 - 9.89
	male	14/113 (12.4)	6.94 - 19.91
	Oxygen support status		
	High-Flow Oxygen	8/ 59 (13.6)	6.04 - 24.98
	Low-Flow Oxygen	7/108 (6.5)	2.65 - 12.90
	Region		
	Europe	5/ 63 (7.9)	2.63 - 17.56
	Rest of world	10/104 (9.6)	4.71 - 16.97
	Comorbidities		
	no medical history in high risk categories	2/ 26 (7.7)	0.95 - 25.13
	exactly one medical history in high risk categories	3/ 43 (7.0)	1.46 - 19.06
	at least two medical histories in high-risk categories	10/ 98 (10.2)	5.00 - 17.97
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1		
	<=7 days	4/ 58 (6.9)	1.91 - 16.73
	>7 days	11/106 (10.4)	5.30 - 17.81

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
The 95% CI for percentage of subjects in each treatment group was obtained using the Clopper-Pearson Exact method..
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 10 days RDV
Analysis of Proportion of patients with frequent Severe Adverse Event (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
Safety Analysis Set

SOC / PT	Subgroup Level	10 days RDV (N=167) n/ N (%)	95% CI for Percentage
SOC: Renal and urinary disorders	Overall	9/167 (5.4)	2.49 - 9.98
	Age		
	< 65 years	1/ 93 (1.1)	0.03 - 5.85
	>= 65 years	8/ 74 (10.8)	4.78 - 20.20
	Gender		
	female	2/ 54 (3.7)	0.45 - 12.75
	male	7/113 (6.2)	2.53 - 12.35
	Oxygen support status		
	High-Flow Oxygen	5/ 59 (8.5)	2.81 - 18.68
	Low-Flow Oxygen	4/108 (3.7)	1.02 - 9.21
	Region		
	Europe	2/ 63 (3.2)	0.39 - 11.00
	Rest of world	7/104 (6.7)	2.75 - 13.38
	Comorbidities		
	no medical history in high risk categories	0/ 26 (0.0)	0.00 - 13.23
	exactly one medical history in high risk categories	4/ 43 (9.3)	2.59 - 22.14
	at least two medical histories in high-risk categories	5/ 98 (5.1)	1.68 - 11.51
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1		
	<=7 days	4/ 58 (6.9)	1.91 - 16.73
	>7 days	5/106 (4.7)	1.55 - 10.67

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
The 95% CI for percentage of subjects in each treatment group was obtained using the Clopper-Pearson Exact method..
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 10 days RDV
Analysis of Proportion of patients with frequent Severe Adverse Event (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
Safety Analysis Set

SOC / PT	Subgroup Level	10 days RDV (N=167) n/ N (%)	95% CI for Percentage
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Overall	47/167 (28.1)	21.47 - 35.61
	Age		
	< 65 years	19/ 93 (20.4)	12.77 - 30.05
	>= 65 years	28/ 74 (37.8)	26.81 - 49.87
	Gender		
	female	10/ 54 (18.5)	9.25 - 31.43
	male	37/113 (32.7)	24.21 - 42.21
	Oxygen support status		
	High-Flow Oxygen	24/ 59 (40.7)	28.07 - 54.25
	Low-Flow Oxygen	23/108 (21.3)	14.00 - 30.22
	Region		
	Europe	16/ 63 (25.4)	15.27 - 37.94
	Rest of world	31/104 (29.8)	21.23 - 39.57
	Comorbidities		
	no medical history in high risk categories	8/ 26 (30.8)	14.33 - 51.79
	exactly one medical history in high risk categories	15/ 43 (34.9)	21.01 - 50.93
	at least two medical histories in high-risk categories	24/ 98 (24.5)	16.36 - 34.21
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1		
	<=7 days	15/ 58 (25.9)	15.26 - 39.04
	>7 days	31/106 (29.2)	20.81 - 38.87

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
The 95% CI for percentage of subjects in each treatment group was obtained using the Clopper-Pearson Exact method..
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 10 days RDV
Analysis of Proportion of patients with frequent Severe Adverse Event (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
Safety Analysis Set

SOC / PT	Subgroup Level	10 days RDV (N=167) n/ N (%)	95% CI for Percentage
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Acute respiratory failure	Overall	17/167 (10.2)	6.04 - 15.80
	Age		
	< 65 years	5/ 93 (5.4)	1.77 - 12.10
	>= 65 years	12/ 74 (16.2)	8.67 - 26.61
	Gender		
	female	4/ 54 (7.4)	2.06 - 17.89
	male	13/113 (11.5)	6.27 - 18.87
	Oxygen support status		
	High-Flow Oxygen	11/ 59 (18.6)	9.69 - 30.91
	Low-Flow Oxygen	6/108 (5.6)	2.07 - 11.70
	Region		
	Europe	6/ 63 (9.5)	3.58 - 19.59
	Rest of world	11/104 (10.6)	5.40 - 18.14
	Comorbidities		
	no medical history in high risk categories	1/ 26 (3.8)	0.10 - 19.64
	exactly one medical history in high risk categories	6/ 43 (14.0)	5.30 - 27.93
	at least two medical histories in high-risk categories	10/ 98 (10.2)	5.00 - 17.97
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1		
	<=7 days	4/ 58 (6.9)	1.91 - 16.73
	>7 days	12/106 (11.3)	5.99 - 18.94

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
The 95% CI for percentage of subjects in each treatment group was obtained using the Clopper-Pearson Exact method..
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 10 days RDV
Analysis of Proportion of patients with frequent Severe Adverse Event (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
Safety Analysis Set

SOC / PT	Subgroup Level	10 days RDV (N=167) n/ N (%)	95% CI for Percentage
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Respiratory failure	Overall	14/167 (8.4)	4.66 - 13.67
	Age		
	< 65 years	4/ 93 (4.3)	1.18 - 10.65
	>= 65 years	10/ 74 (13.5)	6.68 - 23.45
	Gender		
	female	2/ 54 (3.7)	0.45 - 12.75
	male	12/113 (10.6)	5.61 - 17.82
	Oxygen support status		
	High-Flow Oxygen	6/ 59 (10.2)	3.82 - 20.83
	Low-Flow Oxygen	8/108 (7.4)	3.25 - 14.07
	Region		
	Europe	4/ 63 (6.3)	1.76 - 15.47
	Rest of world	10/104 (9.6)	4.71 - 16.97
	Comorbidities		
	no medical history in high risk categories	1/ 26 (3.8)	0.10 - 19.64
	exactly one medical history in high risk categories	5/ 43 (11.6)	3.89 - 25.08
	at least two medical histories in high-risk categories	8/ 98 (8.2)	3.59 - 15.45
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1		
	<=7 days	6/ 58 (10.3)	3.89 - 21.17
	>7 days	8/106 (7.5)	3.31 - 14.33

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
The 95% CI for percentage of subjects in each treatment group was obtained using the Clopper-Pearson Exact method..
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-540-5773 (Final Part A) - (Last Participant Last Observation: 27APR2020)
Patients requiring supplemental oxygen - 10 days RDV
Analysis of Proportion of patients with frequent Severe Adverse Event (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
Safety Analysis Set

SOC / PT	Subgroup Level	10 days RDV (N=167) n/ N (%)	95% CI for Percentage
SOC: Vascular disorders	Overall	10/167 (6.0)	2.91 - 10.74
	Age		
	< 65 years	0/ 93 (0.0)	0.00 - 3.89
	>= 65 years	10/ 74 (13.5)	6.68 - 23.45
	Gender		
	female	2/ 54 (3.7)	0.45 - 12.75
	male	8/113 (7.1)	3.11 - 13.47
	Oxygen support status		
	High-Flow Oxygen	6/ 59 (10.2)	3.82 - 20.83
	Low-Flow Oxygen	4/108 (3.7)	1.02 - 9.21
	Region		
	Europe	2/ 63 (3.2)	0.39 - 11.00
	Rest of world	8/104 (7.7)	3.38 - 14.60
	Comorbidities		
	no medical history in high risk categories	0/ 26 (0.0)	0.00 - 13.23
	exactly one medical history in high risk categories	4/ 43 (9.3)	2.59 - 22.14
	at least two medical histories in high-risk categories	6/ 98 (6.1)	2.28 - 12.85
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1		
	<=7 days	3/ 58 (5.2)	1.08 - 14.38
	>7 days	7/106 (6.6)	2.70 - 13.13

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
The 95% CI for percentage of subjects in each treatment group was obtained using the Clopper-Pearson Exact method..
n=Number of patients with event; N=Number of patients included in the analysis; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable.
Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 01MAR2021