

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Remdesivir (Veklury®)

Gilead Sciences GmbH

Modul 4A

*Zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019
(COVID-19) bei Erwachsenen, die keine zusätzliche
Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko
haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu
entwickeln*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	11
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	12
4.2 Methodik.....	22
4.2.1 Fragestellung.....	22
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	25
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	27
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	27
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.....	30
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	31
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	31
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	34
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	34
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	34
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	44
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	46
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	46
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	48
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	51
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	51
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	54
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	57
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	57
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	59
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	72
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	73
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	73
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT.....	76
4.3.1.3.1.2 Klinischer Status – RCT.....	78

4.3.1.3.1.3	Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	88
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	99
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	106
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	107
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	107
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	107
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	107
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	108
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	108
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	110
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	111
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	111
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	111
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	111
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	112
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	112
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	114
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	114
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	114
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	114
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	115
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	115
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	115
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	116
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	116
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	116
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	116
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	117
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	126
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	127
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	127
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	127
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	127
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	128
4.6	Referenzliste.....	129
	Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	133
	Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	137
	Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	139

Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	140
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	166
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	176
Anhang 4-G : Weitere Ergebnisse	190

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ausmaß des Zusatznutzens von RDV gegenüber der zVT für die Endpunkte zum klinischen Status.....	15
Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens von RDV gegenüber der zVT für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse	17
Tabelle 4-3: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von RCT für den Vergleich von RDV mit der zVT bei erwachsenen und jugendlichen Patienten.....	26
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pU – RCT mit dem zbAM.....	53
Tabelle 4-5: Studien des pU, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zbAM.....	54
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zbAM.....	57
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zbAM.....	58
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zbAM.....	59
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zbAM	60
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zbAM	62
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zbAM (Studie GS9012, SAS)	63
Tabelle 4-12: Patientendisposition – RCT mit dem zbAM (Studie GS9012, SAS)	64
Tabelle 4-13: Behandlungs- und Beobachtungsdauer – RCT mit dem zbAM (Studie GS9012, SAS)	65
Tabelle 4-14: Begleittherapien, die bei ≥ 5 Patienten verabreicht wurden	67
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zbAM	72
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zbAM	73
Tabelle 4-17: Operationalisierung von Mortalität.....	76
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zbAM..	77
Tabelle 4-19: Ergebnisse für Mortalität (Anteil verstorbener Patienten) aus RCT mit dem zbAM (Studie GS9012, FAS)	77
Tabelle 4-20: Operationalisierung von klinischer Status	78
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für klinischer Status in RCT mit dem zbAM.....	80
Tabelle 4-22: Ergebnisse für klinischer Status (Hospitalisierung und Arztkontakt) aus RCT mit dem zbAM (Studie GS9012, ITT-Population).....	81
Tabelle 4-23: Ergebnisse für klinischer Status (zusätzlicher Sauerstoff, intensivmedizinische Behandlung und mechanische Beatmung) aus RCT mit dem zbAM (Studie GS9012, FAS).....	85

Tabelle 4-24: Operationalisierung von UE	88
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE in RCT mit dem zbAM	89
Tabelle 4-26: Ergebnisse für UE aus RCT mit dem zbAM (Studie GS9012, SAS)	91
Tabelle 4-27: Ergebnisse für UE getrennt nach SOC und PT aus RCT mit dem zbAM (Studien GS9012, SAS).....	92
Tabelle 4-28: Ergebnisse für SUE getrennt nach SOC und PT aus RCT mit dem zbAM (Studie GS9012, SAS).....	94
Tabelle 4-29: Ergebnisse für schwere UE (Grad ≥ 3) getrennt nach SOC und PT aus RCT mit dem zbAM (Studie GS9012, SAS)	95
Tabelle 4-30: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund von UE getrennt nach SOC und PT aus RCT mit dem zbAM (Studie GS9012, SAS, ergänzend)	96
Tabelle 4-31: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (Studie GS9012).....	101
Tabelle 4-32: Ergebnis des Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen je Endpunkt (Studie GS9012).....	104
Tabelle 4-33: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	108
Tabelle 4-34: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	108
Tabelle 4-35: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	109
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	109
Tabelle 4-37: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	110
Tabelle 4-38: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	112
Tabelle 4-39: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	112
Tabelle 4-40: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	113
Tabelle 4-41: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	113
Tabelle 4-42: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	115
Tabelle 4-43: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	115
Tabelle 4-44: Ausmaß des Zusatznutzens von RDV gegenüber der zVT für die Endpunkte zum klinischen Status.....	120
Tabelle 4-45: Ausmaß des Zusatznutzens von RDV gegenüber der zVT für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse	122
Tabelle 4-46: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	127
Tabelle 4-47: (Anhang): Ovid: Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis heute: 27. Oktober 2021	134

Tabelle 4-48: (Anhang): Ovid: Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 bis heute: 27. Oktober 2021	135
Tabelle 4-49: (Anhang): Ovid: Suchstrategie Cochrane 1991 bis heute: 27. Oktober 2021 .	136
Tabelle 4-50 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM	140
Tabelle 4-51 (Anhang): Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM.....	140
Tabelle 4-52 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GS9012.....	167
Tabelle 4-53 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GS9012.....	177

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: COVID-19-Stadien	38
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zbAM	55
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zbAM	56
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 (Studie GS9012, RDV-3d vs. Placebo-3d, ITT-Population).....	82
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Hospitalisierung aus jeglichen Ursachen (Studie GS9012, RDV-3d vs. Placebo-3d, ITT-Population).....	83
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Arztkontakt aufgrund von COVID-19 (Studie GS9012, RDV-3d vs. Placebo-3d, ITT-Population).....	84
Abbildung 7 (Anhang): Flow-Chart der Studie GS9012	175

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem (früher: AMIS)
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem (jetzt: AMIce)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance)
ARDS	Akutes Lungenversagen oder akutes Atemnotsyndrom (Acute Respiratory Distress Syndrome)
AST	Aspartat-Aminotransferase
BMI	Body Mass Index
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CoV	Coronavirus
COVID-19	Coronavirus-Krankheit (Coronavirus Disease) 2019
CRF	Case Report Form
CRP	C-reaktives Protein
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
d	Tag (Day)
DAIDS	Division of Acquired Immunodeficiency Syndrome
DMC	Daten-Monitoring-Komitee (Data Monitoring Committee)
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
(m)FAS	Modified Full-Analysis-Set
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstoffkonzentration
FLU-PRO	Influenza Patient-Reported Outcome
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HLGT	High Level Group Term
HLT	High Level Term
HR	Hazard Ratio

Abkürzung	Bedeutung
i.v.	Intravenös
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IL	Interleukin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
IXRS	Interaktives Sprach-/Webdialogsystem (Interactive Voice/Web Response System)
JAK	Januskinase
KI	Konfidenzintervall
LDH	Lactatdehydrogenase
LLT	Lower Level Term
LOCF	Last Observation Carried Forward
MAV	Arztkontakt (Medically Attended Visit)
MD	Mittelwertdifferenz
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MW	Mittelwert
n. b.	Nicht berechenbar
n. d.	Nicht dargestellt
n. e.	Nicht erreicht
NIH	National Institutes of Health
NT-proBNP	N-terminales Pro-B-Natriuretisches Peptid
OR	Odds Ratio
PaO ₂	Sauerstoffpartialdruck
(RT-)PCR	(Real-Time) Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction)
PK	Pharmakokinetik
POR	Peto Odds Ratio
PT	Preferred Term
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)

Abkürzung	Bedeutung
RD	Risikodifferenz
RDV	Remdesivir
RKI	Robert Koch-Institut
RR	Relatives Risiko
SaO ₂	Sauerstoffsättigung
SARS	Severe Acute Respiratory Syndrome
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SIRS	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
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 4.1)
- 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 Zulassung wird RDV angewendet zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit (Coronavirus Disease) 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von 12 bis unter 18 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) sowie Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.

Der patientenrelevante Nutzen für die Population der Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von 12 bis unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit COVID-19 und einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn) wurde mit Beschluss vom 16. September 2021 bereits festgestellt.

Gemäß Zulassungserweiterung umfasst die im vorliegenden Dossier relevante **Patientenpopulation** somit Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln. Ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf besteht bei Patienten, die mindestens einen Risikofaktor aufweisen.

Die zu bewertende **Intervention** ist das Nukleotid-Analogon RDV. Die empfohlene Dosierung ist eine einmalige Initialdosis von RDV 200 mg intravenös (i.v.) an Tag 1, gefolgt von RDV 100 mg i.v. einmal täglich ab Tag 2. Die Behandlung mit RDV sollte so bald wie möglich nach der Diagnose von COVID-19 und innerhalb von 7 Tagen nach Symptombeginn begonnen werden; die gesamte Behandlungsdauer mit RDV sollte drei Tage betragen.

Entsprechend der aktuellen Situation für RDV ist für die Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, eine patientenindividuelle „Therapie nach ärztlicher Maßgabe¹“ als **zVT** heranzuziehen.

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

¹ Die im Beratungsgespräch zum ersten Verfahren zu RDV vom G-BA festgelegte Formulierung lautete „Therapie nach Maßgabe des Arztes“. Da diese Formulierung im Verlauf des ersten Verfahrens sowie im Beschluss zu RDV vom 16. September 2021 durch die sinngleiche Formulierung „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ ersetzt wurde, wird die schlussendlich im Beschluss gewählte Formulierung hier zugrunde gelegt.

- Mortalität
- Klinischer Status
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Unerwünschte Ereignisse (UE)
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - Schwere UE
 - Therapieabbrüche aufgrund von UE
 - Häufige UE, SUE und schwere UE getrennt nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT)
 - Gesamtrate UE, SUE und schwere UE (Grad ≥ 3) unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse

Daneben werden ergänzend die Gesamtrate UE, nicht-schwerer UE und erkrankungsbezogener 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 Zusatzanalysen 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 Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), der Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) und des Arzneimittel-Informationssystems (AMIce) gesucht.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

- Population: Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, d. h., die mindestens einen Risikofaktor aufweisen².
- Intervention: RDV für eine Behandlungsdauer von drei Tagen (einmalige Initialdosis von RDV 200 mg i.v. an Tag 1, gefolgt von RDV 100 mg i.v. einmal täglich ab Tag 2). Die Behandlung sollte so bald wie möglich nach der Diagnose von COVID-19 und innerhalb von 7 Tagen nach Symptombeginn begonnen werden.
- Vergleichstherapie: Therapie nach ärztlicher Maßgabe
- Endpunkte: Mortalität, Klinischer Status, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
- Studientyp: Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)
- Studiendauer: ≥ 3 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-F bewertet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Zur Bewertung des Zusatznutzens von RDV wurde die pivotale, verblindete RCT GS9012 identifiziert. Es wurden Patienten mit COVID-19 eingeschlossen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Progressionsrisiko für COVID-19 aufwiesen. Die Patienten wurden ambulant behandelt, Patienten im Verum-Arm erhielten RDV gemäß aktueller Fachinformation, Patienten im Vergleichsarm erhielten Placebo.

Mortalität

In der Studie GS9012 verstarben bis Tag 28 keine Patienten, weder im RDV-3d- noch im Placebo-Arm. Ein Zusatznutzen von RDV kann daher für den Endpunkt nicht belegt werden.

² In der der Zulassung zugrundeliegenden Studie GS9012 waren Patienten, die ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, operationalisiert als Patienten, die mindestens einen der im Protokoll präspezifizierten Risikofaktoren aufwiesen.

Klinischer Status

Das wichtigste Therapieziel im zugrunde liegenden Anwendungsgebiet besteht darin, das Fortschreiten der Erkrankung und schwere Verlaufsformen, die mit schwerer Symptomatik, der Notwendigkeit invasiver Beatmung und deren potenziell schweren Langzeitfolgen sowie erhöhter Mortalität einhergehen können, zu vermeiden. Als direkt antiviral wirksame Substanz verhindert RDV die Replikation des Virus und infolgedessen die ursächlich durch das Virus ausgelöste Symptomatik und konsekutiv die systemische Hyperinflammation und deren klinische Manifestationen. Insbesondere für die in diesem Dossier untersuchte Population der Patienten mit COVID-19, bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf der Erkrankung besteht, kommt der Vermeidung des Fortschreitens der Erkrankung besondere Bedeutung zu.

Tabelle 4-1: Ausmaß des Zusatznutzens von RDV gegenüber der zVT für die Endpunkte zum klinischen Status

Endpunkt	Behandlungsunterschied RDV-3d vs. zVT	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Ergänzend: Zeit bis zur Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 bis Tag 14	HR [95%-KI], p-Wert ^a : 0,13 [0,03; 0,59]; 0,0076	-
Zeit bis zur Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 bis Studienende (Tag 28)	HR [95%-KI], p-Wert ^a : 0,13 [0,03; 0,59]; 0,0076	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zur Hospitalisierung aus jeglichen Ursachen bis Studienende (Tag 28)	HR [95%-KI], p-Wert ^a : 0,28 [0,10; 0,75]; 0,0116	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Ergänzend: Zeit bis zum Arztkontakt aufgrund von COVID-19 bis Tag 14	HR [95%-KI], p-Wert ^a : 0,10 [0,02; 0,43]; 0,0019	-
Zeit bis zum Arztkontakt aufgrund von COVID-19 bis Studienende (Tag 28)	HR [95%-KI], p-Wert ^a : 0,19 [0,07; 0,56]; 0,0024	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Anteil Patienten, die bis Studienende (Tag 28) zusätzlichen Sauerstoff benötigen	POR [95%-KI], p-Wert: 0,26 [0,05; 1,32]; 0,1046	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
Anteil Patienten, die bis Studienende (Tag 28) eine intensivmedizinische Behandlung benötigen	RR [95%-KI], p-Wert: 1,04 [0,21; 5,06]; 0,9637	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
Anteil Patienten, die bis Studienende (Tag 28) eine mechanische Beatmung benötigen	POR [95%-KI], p-Wert: 0,14 [0,00; 6,92]; 0,3208	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar

Endpunkt	Behandlungsunterschied RDV-3d vs. zVT	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Ergänzend: Erkrankungsbezogene UE	RR [95%-KI], p-Wert: 0,68 [0,47; 0,97]; 0,0353	-
<small>a: HR mit 95%-Wald-KI und p-Wert, geschätzt anhand des Cox-Regressionsmodells mit der Behandlung als Kovariate. Stratifikationsfaktoren: Bewohner Pflegeeinrichtung (ja vs. nein), Alter (<60 vs. ≥60 Jahre) und Region (USA vs. Nicht-USA). COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, d=Tag, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, POR=Peto Odds Ratio, RDV=Remdesivir, RR=Relatives Risiko</small>		

Für den Endpunkt Anteil Patienten, die bis Studienende (Tag 28) zusätzlichen Sauerstoff benötigen, der die Progression in einen schweren Verlauf zeigt, zeigte sich zwar kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied, allerdings zeigte sich ein deutlicher numerischer Vorteil zugunsten von RDV. Bei den beiden Endpunkten, die eine Progression in einen kritischen Verlauf widerspiegeln, nämlich dem Anteil Patienten, die bis Studienende (Tag 28) eine intensivmedizinische Behandlung benötigen und dem Anteil Patienten, die bis Studienende (Tag 28) eine mechanische Beatmung benötigen, zeigten sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede. Bei der Bewertung dieser Ergebnisse ist dabei vor allem zu berücksichtigen, dass die in die Studie eingeschlossenen Patienten nicht nur extrem früh einer COVID-19-Behandlung zugeführt wurden, sondern im Studien-Setting auch engmaschig betreut wurden und, sofern notwendig, unmittelbar hospitalisiert werden konnten. Das erklärt nicht nur die in beiden Armen extrem niedrigen Ereignisraten für die Progression in einen kritischen Verlauf, sondern unterstreicht zudem die Bedeutung einer frühzeitigen medizinischen Betreuung.

Für die Endpunkte Zeit bis zur Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 bis Studienende (Tag 28) (Hazard Ratio [HR] [95%-Konfidenzintervall (KI)]: 0,13 [0,03; 0,59]; p=0,0076), Zeit bis zur Hospitalisierung aus jeglichen Ursachen bis Studienende (Tag 28) (HR [95%-KI]: 0,28 [0,10; 0,75]; p=0,0116) und Zeit bis zum Arztkontakt aufgrund von COVID-19 bis Studienende (Tag 28) (HR [95%-KI]: 0,19 [0,07; 0,56]; p=0,0024) zeigt sich in der Studie GS9012 jeweils ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von RDV-3d.

Zusätzlich bestätigt wird die gute Wirksamkeit von RDV dabei über die Analyse der erkrankungsbezogenen UE: Bei der Erhebung der UE wurden im großen Umfang erkrankungsbezogene Ereignisse miterfasst, d. h. Ereignisse, die nicht mit der Verträglichkeit assoziiert sind, sondern die Wirksamkeit des zu bewertenden Arzneimittels (zbAM) widerspiegeln. Einen weiteren Indikator für die gute Wirksamkeit stellt daher die zusätzlich durchgeführte und ergänzend dargestellte Analyse der erkrankungsbezogenen Ereignisse dar: Hier zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für RDV (RR [95%-KI]: 0,68 [0,47; 0,97], p=0,0353), der die Ergebnisse zur Morbidität eindrücklich bestätigt.

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens von RDV gegenüber der zVT für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse

Endpunkt	Behandlungsunterschied RDV-3d vs. zVT	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Gesamtraten		
Gesamtrate UE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse ^a	RR [95%-KI], p-Wert: 0,95 [0,77; 1,17]; 0,6366	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
SUE	RR [95%-KI], p-Wert: 0,27 [0,10; 0,70]; 0,0077	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar ^b
Gesamtrate SUE unter Ausschluss erkrankungs-bezogener Ereignisse ^a	RR [95%-KI], p-Wert: 0,51 [0,13; 2,01]; 0,3335	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
Schwere UE (Grad ≥ 3)	RR [95%-KI], p-Wert: 0,51 [0,24; 1,06]; 0,0725	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
Gesamtrate schwerer UE (Grad ≥ 3) unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse ^a	RR [95%-KI], p-Wert: 1,35 [0,48; 3,85]; 0,5714	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
Therapieabbrüche aufgrund von UE	POR [95%-KI], p-Wert: 0,43 [0,10; 1,89]; 0,2622	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
UE nach SOC und PT mit statistisch signifikantem Behandlungsunterschied		
PT Fieber ^c	POR [95%-KI], p-Wert: 0,19 [0,06, 0,58]; 0,0038	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar ^b
SUE nach SOC und PT mit statistisch signifikantem Behandlungsunterschied		
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	RR [95%-KI], p-Wert: 0,25 [0,07; 0,89]; 0,0320	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar ^b
Ergänzend.: PT COVID-19-Pneumonie ^c	POR [95%-KI], p-Wert: 0,13 [0,03, 0,60]; 0,0083	-
Ergänzend.: PT Pneumonie ^c	POR [95%-KI], p-Wert: 0,68 [0,12, 3,94]; 0,6651	-
Ergänzend.: PT COVID-19 ^c	POR [95%-KI], p-Wert: 0,52 [0,05, 5,02]; 0,5714	-
Ergänzend.: PT Virale Myokarditis ^c	POR [95%-KI], p-Wert: 7,50 [0,15, 377,80]; 0,3139	-

Endpunkt	Behandlungsunterschied RDV-3d vs. zVT	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
<p>a: Erkrankungsbezogene Ereignisse wurden definiert als PT Ageusia, PT Hypogeusia, PT Geschmacksstörung, PT Anosmie, PT Hyposmie, PT Fieber, PT Husten, PT Husten mit Auswurf, PT Hustensyndrom der oberen Atemwege, PT akute Sinusitis, PT Sinusitis, PT Sinusitis viral, PT Sinus Sekretstauung, PT Nasopharyngitis, PT Pharyngitis, PT Virale Pharyngitis, PT Virusschnupfen, PT Rhinitis, PT Rhinorrhoe, PT Nasenverstopfung, PT Akutes Atemnotsyndrom, PT Akute respiratorische Insuffizienz, PT Alveoläre Lungenerkrankung, PT Dyspnoe, PT Hypoxie, PT Lungeninfiltration, PT Atemstörung, PT Respiratorische Insuffizienz, PT Infektion der oberen Atemwege, PT Virale Infektion der oberen Atemwege, PT Kongestion der oberen Atemwege, PT Infektion der unteren Atemwege, PT Virusinfektion der unteren Luftwege, PT Kongestion der unteren Atemwege, PT Atemwegsinfektion, PT Virusinfektion der Atemwege, PT Atemwegkongestion, PT Pneumonie, PT Virale Pneumonie, PT COVID-19, PT COVID-19-Lungenentzündung, PT Asymptomatische COVID-19-Infektion, PT Post-akutes COVID-19-Syndrom, PT SARS-CoV-2-Träger, PT SARS-CoV-2-Sepsis, PT SARS-CoV-2-Virämie.</p> <p>b: Trotz des statistisch signifikanten Unterschieds zugunsten von RDV wird auf Basis der Sicherheitsendpunkte kein Zusatznutzen abgeleitet, da es sich oftmals um erkrankungsbezogene Ereignisse handelt, die nicht primär das Nebenwirkungsprofil, sondern die Wirksamkeit von RDV widerspiegeln.</p> <p>c: PT wird als erkrankungsbezogen definiert und in den Analysen unter Ausschluss erkrankungsbezogener UE dementsprechend nicht berücksichtigt</p> <p>CoV=Coronavirus, COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, d=Tag, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, RDV=Remdesivir, RR=Relatives Risiko, SARS=Severe Acute Respiratory Syndrome, SOC=System Organ Class, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE=Unerwünschtes Ereignis, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>		

In der Studie GS9012 zeigt sich für die Gesamtrate UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen, dies auch nicht unter Ausschluss der erkrankungsbezogenen Ereignisse. Hinsichtlich der Gesamtrate an schweren UE (Grad ≥ 3), der Gesamtrate an schweren UE (Grad ≥ 3) unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse und der Therapieabbrüche aufgrund von UE besteht ebenfalls kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Die Gabe von RDV über drei Tage hat also hinsichtlich der Gesamtraten an UE und schweren UE keine negativen Effekte im Vergleich zu Placebo, was gerade vor dem Hintergrund, dass bei einer Behandlung mit einer aktiven Substanz prinzipiell mehr therapieassoziierte UE zu erwarten wären als bei Einnahme eines inaktiven Komparators wie Placebo, herauszustreichen ist.

Bezüglich der Gesamtrate an SUE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten RDV-3d (Relatives Risiko [RR] [95%-KI]: 0,27 [0,10; 0,70]; $p=0,0077$). Bei Betrachtung der Gesamtrate SUE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse ist der Vorteil von RDV nicht statistisch signifikant - diese Diskrepanz bestätigt zum einen, dass im Rahmen der UE nicht nur die Nebenwirkungen, sondern auch vielfach erkrankungsbezogene Ereignisse erfasst wurden, und belegt zum anderen das sehr gute Sicherheitsprofil von RDV.

Bei den häufigen UE nach SOC und PT zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von RDV-3d für UE mit dem als erkrankungsbezogen definierten PT Fieber (Peto Odds Ratio [POR] [95%-KI]: 0,19 [0,06, 0,58]; $p=0,0038$) und für SUE mit dem SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (RR [95%-KI]: 0,25 [0,07; 0,89]; $p=0,0320$), in der nur (potenziell) erkrankungsbezogene PT berichtet wurden (PT COVID-19-Pneumonie, PT Pneumonie, PT COVID-19 und PT Virale Myokarditis).

Zusammenfassend zeigt sich unter Ausschluss der erkrankungsbezogenen Ereignisse weder für die Gesamtrate UE, noch für SUE oder schwere UE (Grad ≥ 3) ein signifikanter Unterschied

zwischen RDV und Placebo – gerade auch vor dem Hintergrund, dass bei einer Behandlung mit einer aktiven Substanz prinzipiell mehr therapieassoziierte UE zu erwarten wären als bei Einnahme eines inaktiven Komparators, respektive Placebo, zeigt dies nachdrücklich die sehr gute Verträglichkeit von RDV.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Eine wirksame antivirale Therapie in der frühen Phase der COVID-19 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 klinischer Manifestationen wie akutes Lungenversagen oder akutes Atemnotsyndrom (ARDS) mit potenziell notwendiger Hospitalisierung bis hin zu 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. Insbesondere für die in diesem Dossier untersuchte Population der Patienten mit COVID-19, bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf der Erkrankung besteht, kommt der Vermeidung des Fortschreitens der Erkrankung besondere Bedeutung zu.

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.

RDV verhindert nachweislich Hospitalisierungen beziehungsweise verlängert die Zeit bis zur Hospitalisierung, dies sowohl für Hospitalisierungen aufgrund von COVID-19 als auch für Hospitalisierungen aus jeglichen Ursachen.

Bei einer Hospitalisierung ist davon auszugehen, dass sich die krankheitsspezifische Symptomatik in einem Maße verschlechtert hat, das eine stationäre Behandlung unabdingbar macht. Die Hospitalisierung ist somit eine konkrete Folge des Fortschreitens der COVID-19, das mit einer für den Patienten direkt fühlbaren Verschlechterung der Symptomatik einhergeht. Außerdem kann der Patient die Beeinträchtigungen seiner Funktionen und Aktivitäten durch die COVID-19-Symptomatik, die zur Hospitalisierung führt, unmittelbar wahrnehmen. Die mit der Hospitalisierung und gegebenenfalls notwendiger intensivmedizinischer Betreuung mit invasiver mechanischer Beatmung assoziierte schwere Symptomatik mit potentiell langfristigen, schweren klinischen Konsequenzen beeinträchtigen Gesundheitszustand sowie Lebensqualität immens, sodass deren Vermeidung von höchster Relevanz für den Patienten ist.

Zudem gibt die Hospitalisierung eines Patienten nicht nur unmittelbar Rückschluss auf den klinischen Zustand, sondern stellt auch einen äußerst ungünstigen prognostischen Faktor dar. Unabhängig von der schweren Symptomatik hat eine Hospitalisierung auch einschneidende negative Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten. Die durch den Krankenhausaufenthalt bedingte Isolation sowie die Angst des Patienten beeinträchtigen alltägliches Leben, Wohlbefinden und Lebensqualität unmittelbar. Die gezeigten statistisch signifikanten Unterschiede stellen folglich einen bedeutsamen Vorteil für den Patienten dar.

Ähnlich wie Hospitalisierungen sind auch Arztkontakte direkt mit erhöhter Morbidität gleichzusetzen, da Patienten nur dann einen Arzt kontaktieren, sofern sich eine klinische Verschlechterung einstellt – dies gerade auch in Zeiten des erschwerten Zugangs zu ambulanter medizinischer Versorgung mit komplexer Logistik. Diese Verschlechterung des Gesundheitszustands kann mit heterogenen Symptomen einhergehen, die neben milden auch stärkere Symptomen wie Dyspnoe und/oder Hypoxämie umfassen kann – ungeachtet der Art der Symptomatik ist diese jedoch für den Patienten in jedem Fall direkt fühl- und wahrnehmbar. Infolgedessen ist der Endpunkt Arztkontakt gleichbedeutend mit einer Intensivierung der Symptomatik, die mit einer erhöhten Morbidität assoziiert ist; die gezeigten statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Arztkontakte stellen somit einen weiteren bedeutsamen Vorteil für den Patienten dar.

Weiterhin bestätigt wird die gute Wirksamkeit von RDV über die Analyse der erkrankungsbezogenen UE, die weniger das Nebenwirkungsprofil zeigen, sondern vielmehr die Wirksamkeit widerspiegeln: In der zusätzlich durchgeführten und hier ergänzend dargestellten Analyse der erkrankungsbezogenen Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für RDV, der die Ergebnisse zur Morbidität eindrücklich bestätigt.

Zusätzlich zu den Wirksamkeitsvorteilen weist die Therapie mit RDV eine ausgezeichnete Sicherheit und Verträglichkeit auf. Aufgrund der Vielzahl der erkrankungsbezogenen Ereignisse sind dabei für die Bewertung des Verträglichkeitsprofils insbesondere die UE unter Ausschluss der erkrankungsbezogenen Ereignisse zu berücksichtigen: Hierbei zeigt sich unabhängig von der UE-Kategorie kein signifikanter Unterschied zwischen RDV und Placebo, womit das ausgezeichnete Verträglichkeitsprofil nachdrücklich belegt ist.

Bei der Bewertung der gesamten UE ist dabei durchaus zu berücksichtigen, dass unter RDV im Vergleich zu Placebo SUE signifikant vermieden werden, des Weiteren weniger Patienten Fieber (PT) berichten und weniger Patienten schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) erleiden. Zwar basieren diese Behandlungsunterschiede zugunsten von RDV zu einem erheblichen Teil auf erkrankungsbezogenen Ereignissen und spiegeln daher nicht primär das Nebenwirkungsprofil wider, sind aber für den Patienten direkt spürbar und damit patientenrelevant.

Diese Vorteile für Patienten unter einer 3-tägigen RDV-Behandlung 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. Dies im Übrigen auch bei der Omikron-Variante: Die antivirale Aktivität von

RDV wurde in vitro gegen alle bisher identifizierten Hauptvarianten von Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)-Coronavirus (CoV)-2 bestätigt und erste genetische Analysen von mehr als 200 verfügbaren Sequenzen von Isolaten der Omikron-Variante haben gezeigt, dass in der Omikron-Variante keine neuen Mutationen vorhanden sind, die die virale Ribonukleinsäure (RNA)-Polymerase von SARS-CoV-2 im Vergleich zu früheren Varianten verändern könnten. Diese Laborergebnisse deuten darauf hin, dass RDV auch gegen die Omikron-Variante aktiv ist.

Zusammengefasst steht für Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und die ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, mit RDV eine nachweisbar wirksame und sichere antivirale Behandlungsoption zur Verfügung. In der Gesamtschau kann für RDV ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet werden.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.1 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 Zulassung wird RDV in der hier relevanten Population angewendet zur Behandlung der COVID-19 bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln [1].

Am 3. Juli 2020 erhielt RDV von der EMA eine bedingte Zulassung für das folgende Anwendungsgebiet: Veklury[®] wird angewendet zur Behandlung der COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von 12 bis unter 18 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). Am 21. Dezember 2020 wurde eine Änderung des Anwendungsgebiets mit einer Einschränkung der Art des Sauerstoffbedarfs auf Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn von der Europäischen Kommission beschlossen.

Der patientenrelevante Nutzen für die Population der Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von 12 bis unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit COVID-19 und einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn) wurde mit Beschluss vom 16. September 2021 bereits festgestellt.

Die Fragestellung, die im vorliegenden Dossier untersucht wird, ergibt sich aus der Erweiterung der Zulassung von RDV auf erwachsene Patienten, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln. Dabei sind Patienten während der Behandlung mit RDV zu überwachen, eine Hospitalisierung ist entsprechend der Zulassung nicht zwingend notwendig: „Ambulant mit Remdesivir behandelte Patienten sollten gemäß lokaler medizinischer Praxis überwacht werden. Die Anwendung sollte unter Bedingungen erfolgen, unter denen die Behandlung von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, möglich ist“ [1].

Patientenpopulation

Gemäß Zulassungserweiterung umfasst die im vorliegenden Dossier relevante Patientenpopulation Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln. Ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf entsprechend der der Zulassung zugrunde liegenden pivotalen Studie GS9012 besteht bei Patienten, die mindestens einen Risikofaktor aufweisen. Diese waren in der Studie GS9012 definiert als chronische Lungenerkrankung, Bluthochdruck, kardiovaskuläre oder zerebrovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus, Adipositas, immungeschwächter Zustand, chronische leichte oder mittelschwere Nierenerkrankung, chronische Lebererkrankung, aktuelle Krebserkrankung, Sichelzellanämie oder ein Alter von ≥ 60 Jahren.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist das Nukleotid-Analogon RDV. Die empfohlene Dosierung ist eine einmalige Initialdosis von RDV 200 mg i.v. an Tag 1, gefolgt von RDV 100 mg i.v. einmal täglich ab Tag 2. Die Behandlung mit RDV sollte so bald wie möglich nach der Diagnose von COVID-19 und innerhalb von 7 Tagen nach Symptombeginn begonnen werden; die gesamte Behandlungsdauer mit RDV sollte drei Tage betragen [1].

Vergleichstherapie

Im Beratungsgespräch am 12. August 2020 (Beratungsanforderung 2020-B-180) wurde als zVT für Patienten mit einer Pneumonie und Sauerstoffbedarf die „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ vom G-BA festgelegt¹. Als Therapie nach ärztlicher Maßgabe wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte Behandlung von Patienten mit COVID-19 gewährleistet [2].

Eine Zulassung für die Behandlung der COVID-19 bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, liegt seit kurzem für die monoklonalen Antikörper Regdanvimab, Casirivimab

in Kombination mit Imdevimab und Sotrovimab vor [3-6]. Ungeachtet der noch nicht vorliegenden Zulassung liegen für die Wirkstoffe Molnupiravir und Nirmatrelvir/Ritonavir für die Mitgliedsstaaten Empfehlungen der EMA zu ihrem Einsatz bei COVID-19 vor [7, 8]. Im Hinblick auf die Substanzen, die sich aktuell in verschiedenen Stadien der Forschung befinden, lautet die Empfehlung, COVID-19-Patienten vorzugsweise im Rahmen klinischer Studien zu behandeln. Weitere Therapien, die primär zum Einsatz kommen, sind supportive Maßnahmen (z. B. Flüssigkeitstherapie, Thromboseprophylaxe oder auch eine therapeutische Antikoagulation unter Berücksichtigung des möglichen Blutungsrisikos, Berücksichtigung von Komorbiditäten) [3].

Die Zulassung der monoklonalen Antikörper für das vorliegende Anwendungsgebiet besteht erst seit dem 12. November und 17. Dezember 2021, entsprechend liegt noch keine Nutzenbewertung durch den G-BA vor. Diese Therapien werden in der relevanten Patientenpopulation als noch nicht ausreichend im Versorgungsalltag etabliert angesehen und für die vorliegende Nutzenbewertung nicht als zVT herangezogen; dies entspricht dem Vorgehen des G-BA bei neuen Produkten, deren patientenrelevanter Nutzen erst kürzlich oder noch nicht bewertet wurde [9]. Auch in den für den deutschen Versorgungskontext relevanten Leitlinien findet sich keine bevorzugte Empfehlung für den Einsatz monoklonaler Antikörper, die deren Festlegung als zVT rechtfertigen könnten – ganz im Gegenteil finden sich in den Leitlinien Empfehlungen für unterschiedliche Substanzklassen, respektive unterschiedliche Wirkansätze, so dass die Therapie patientenindividuell, also entsprechend der Maßgabe des Arztes durchgeführt werden sollte. Daher ist entsprechend der aktuellen Situation für RDV als zVT für die Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, eine patientenindividuelle Therapie nach ärztlicher Maßgabe heranzuziehen.

Endpunkte

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

- Mortalität
- Klinischer Status
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- UE
 - SUE
 - Schwere UE
 - Therapieabbrüche aufgrund von UE
 - Häufige UE, SUE und schwere UE getrennt nach SOC und PT

- Gesamtrate UE, SUE und schwere UE (Grad ≥ 3) unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse³

Daneben werden ergänzend die Gesamtrate UE, nicht schwerer UE und erkrankungsbezogener UE sowie Therapieabbrüche aufgrund von UE getrennt nach SOC und 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:

³ Erkrankungsbezogene Ereignisse wurden definiert als PT Ageusia, PT Hypogeusia, PT Geschmacksstörung, PT Anosmie, PT Hyposmie, PT Fieber, PT Husten, PT Husten mit Auswurf, PT Hustensyndrom der oberen Atemwege, PT akute Sinusitis, PT Sinusitis, PT Sinusitis viral, PT Sinus Sekretstauung, PT Nasopharyngitis, PT Pharyngitis, PT Virale Pharyngitis, PT Virusschnupfen, PT Rhinitis, PT Rhinorrhoe, PT Nasenverstopfung, PT Akutes Atemnotsyndrom, PT Akute respiratorische Insuffizienz, PT Alveoläre Lungenerkrankung, PT Dyspnoe, PT Hypoxie, PT Lungeninfiltration, PT Atemstörung, PT Respiratorische Insuffizienz, PT Infektion der oberen Atemwege, PT Virale Infektion der oberen Atemwege, PT Kongestion der oberen Atemwege, PT Infektion der unteren Atemwege, PT Virusinfektion der unteren Luftwege, PT Kongestion der unteren Atemwege, PT Atemwegsinfektion, PT Virusinfektion der Atemwege, PT Atemwegkongestion, PT Pneumonie, PT Virale Pneumonie, PT COVID-19, PT COVID-19-Lungenentzündung, PT Asymptomatische COVID-19-Infektion, PT Postakutes COVID-19-Syndrom, PT SARS-CoV-2-Träger, PT SARS-CoV-2-Sepsis, PT SARS-CoV-2-Virämie.

Tabelle 4-3: 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 mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, d. h., die mindestens einen Risikofaktor aufweisen.	1	<ul style="list-style-type: none"> • Personen ohne COVID-19 • Personen mit COVID-19, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen • Personen mit COVID-19, die kein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, d. h. keinen Risikofaktor aufweisen • Kinder und Jugendliche (im Alter von <18 Jahren) 	1
Intervention	RDV für eine Behandlungsdauer von drei Tagen: Einmalige Initialdosis von RDV 200 mg i.v. an Tag 1, gefolgt von RDV 100 mg i.v. einmal täglich ab Tag 2 Die Behandlung sollte so bald wie möglich nach der Diagnose von COVID-19 und innerhalb von 7 Tagen nach Symptombeginn begonnen werden.	2	Andere Intervention oder abweichende Dosierungen	2
Vergleichstherapie	Therapie nach ärztlicher Maßgabe	3	Andere Vergleichstherapie	3
Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Klinischer Status • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • UE 	4	Keiner der genannten patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet	4
Studientyp	RCT	5	Andere Studientypen	5
Studiendauer ^a	≥3 Tage	6	<3 Tage	6

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisse aus Studienregistern oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	7	<ul style="list-style-type: none"> • 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
<p>a: 3 Tage Behandlungsdauer + Follow-up. CONSORT=Consolidated Standards of Reporting Trials, COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, i.v.=Intravenös, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, RDV=Remdesivir, UE=Unerwünschtes Ereignis</p>				

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](http://www.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/anzneimittel-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](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU-CTR (www.clinicaltrialsregister.eu) sowie 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 EMA (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem AMIce (<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 pharmazeutischen Unternehmers [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 –ergebnissen⁴. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem 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

⁴ 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

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 Rechenschritte. 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-F):

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 (VerfO) des G-BA zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V werden dabei folgende Aspekte bewertet [10]:

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 VerfO 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)⁵. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁶ bzw. STROBE-Statements⁷ 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 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

⁵ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

⁶ 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.

⁷ 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.

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.

Patientencharakteristika und patientenrelevante Endpunkte

Für die in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie GS9012 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,
- Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf (z. B. chronische Lungenerkrankungen, kardio- oder zerebrovaskuläre Erkrankungen, etc.),
- Bewohner einer Pflegeeinrichtung und
- Symptombdauer vor Behandlungsbeginn.

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
- Klinischer Status
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- UE
 - SUE
 - Schwere UE
 - Therapieabbrüche aufgrund von UE
 - Häufige UE, SUE und schwere UE getrennt nach SOC und PT
 - Gesamtrate UE, SUE und schwere UE (Grad ≥ 3) unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse³

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

Statistische Auswertungen

Als Effektschätzer für die Einzelstudien werden für binäre Variablen das 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 $\leq 1\%$ der Patienten Ereignisse aufgetreten sind, wird 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 als Effektschätzer herangezogen [11]. 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 [12]. Dazu wird die Lage des KI in Bezug auf die Irrelevanzgrenze von 0,2 betrachtet [12].

Als Effektschätzer für Ereigniszeitdaten wird das 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 SAS oder 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.

Patientenrelevanz und Validität der dargestellten Endpunkte

Der Zusatznutzen von RDV im vorliegenden Anwendungsgebiet wird anhand von patientenrelevanten Endpunkten aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE abgeleitet. Hierfür werden im Folgenden die Patientenrelevanz und die Validität der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte begründet und deren Operationalisierung beschrieben.

Mortalität

Die Mortalität, im vorliegenden Fall anhand des Endpunkts Gesamtmortalität bewertet, zählt aufgrund ihrer eindeutigen Erhebung (nur Tod zählt als Ereignis) zu den harten, patientenrelevanten Endpunkten, infolgedessen ist die Gesamtmortalität 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 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“ [10]. 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.

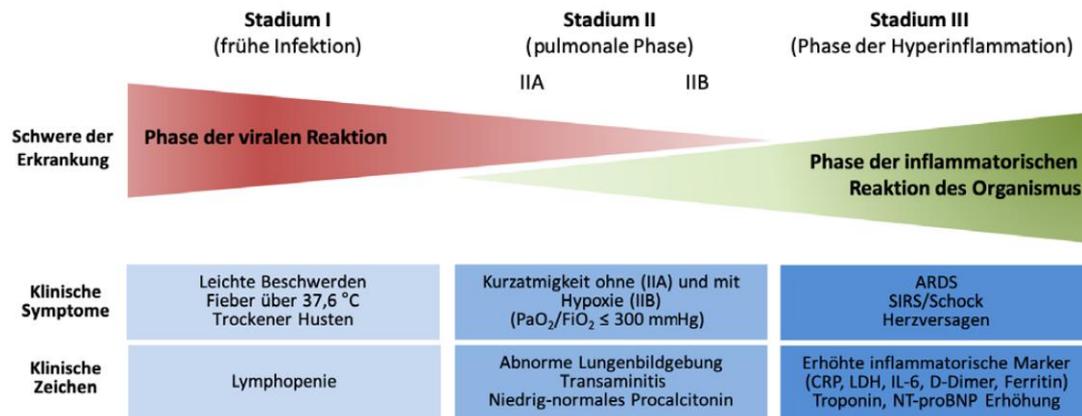
Klinischer Status

Abbildung 1: COVID-19-Stadien

Quelle: Modifiziert nach [13]

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 [13]: In der **ersten Phase**, der **Frühphase der Infektion**, ist die Symptomatik von Patienten mit COVID-19 unspezifisch und ähnelt, mit zuerst milden Symptomen wie Kopfschmerzen und einer verstopften Nase bis hin zu spezifischeren Symptomen, wie Husten oder Fieber, der vieler anderer respiratorischer Erkrankungen [3]. Bei bis zu 80% der Patienten klingen die milden bis moderaten Symptome in der Regel innerhalb weniger Tage spontan bis zur vollständigen Genesung wieder ab [3, 14]. 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 [13].

In der **pulmonalen zweiten Phase** kommt es etwa sieben bis zehn Tage nach Symptombeginn zu einer klinischen Verschlechterung 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 SARS-CoV-2-Pneumonie [13, 15]. Im Rahmen einer Pneumonie treten weitere grippeähnliche Symptome (Myalgien, Arthralgien, Cephalgien, Palpitationen, Kreislaufbeschwerden und Diarrhö) 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 [16, 17].

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 [18]. Eine Sauerstoffsättigung (SaO_2) $<94\%$ äußert sich in vielfältigen, teils diffusen Symptomen, die mit weiter abnehmender SaO_2 , 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]. 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 [14]. Die Indikation zur Aufnahme auf die Intensivstation ist im Regelfall eine Dyspnoe mit erhöhter Atemfrequenz (>25-30 Atemzüge/min), wobei ein Abfall der SaO₂ mit Hypoxämie (periphere kapillare Sauerstoffsättigung [SpO₂] <90%) im Vordergrund steht [18].

Mit fortschreitender Krankheitsprogression verschlechtert sich nicht nur die Prognose für den Patienten erheblich, sondern es steigt auch das Risiko für Multiorgan-Langzeitfolgen. Aktuell wird auch davon ausgegangen, dass neben Langzeitfolgen und möglicherweise bleibenden Beeinträchtigungen von intensivpflichtigen und beatmungsbedürftigen Patienten selbst bei einem leichten Krankheitsverlauf einer SARS-CoV-2-Infektion eine Vielzahl unterschiedlicher Folgeschäden möglich sind [18]. Die Langzeitfolgen von COVID-19 sind derzeit noch weitgehend unklar, allerdings gibt es Hinweise darauf, dass Erkrankte auch Wochen, respektive Monate nach ihrer Infektion noch Symptome aufweisen können oder auch neue Symptome auftreten können (Long-COVID, respektive Post-COVID-Syndrom) [3, 18, 20]

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 [21]. 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 [14, 15]. Scheinbar löst die verzögerte, aber exzessive Produktion dieser Zytokine und Chemokine eine dysregulierte Immunantwort auf eine COVID-19 aus [15]. 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 das mit einer hohen Mortalität assoziiert ist [13-15, 20].

Das wichtigste Therapieziel im zugrunde liegenden Anwendungsgebiet besteht darin, das Fortschreiten der Erkrankung und schwere Verlaufsformen, die mit schwerer Symptomatik, der Notwendigkeit invasiver Beatmung und deren potenziell schweren Langzeitfolgen sowie erhöhter Mortalität einhergehen können, zu vermeiden. Als direkt antiviral wirksame Substanz verhindert RDV die Replikation des Virus und infolgedessen die ursächlich durch das Virus ausgelöste Symptomatik und konsekutiv die systemische Hyperinflammation und deren klinische Manifestationen. Insbesondere für die in diesem Dossier untersuchte Population der Patienten mit COVID-19, bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf der Erkrankung besteht, kommt der Vermeidung des Fortschreitens der Erkrankung besondere Bedeutung zu. Der Ansatz von RDV zur Behandlung von COVID-19 ist kurativ und zielt auf

die vollständige Eliminierung von SARS-CoV-2 und konsekutiv auf die Genesung des Patienten ab.

Gemäß der VerfO des G-BA bemisst sich der patientenrelevante therapeutische Effekt eines Arzneimittels unter anderem an der Verbesserung des Gesundheitszustands und der Lebensqualität [10]. Da der klinische Zustand eines Patienten unmittelbar Rückschluss auf die Verbesserung des Gesundheitszustandes und auf seine gesundheitsbezogenen Lebensqualität erlaubt, stellt der klinische Status einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Im Rahmen der Studie GS9012 wurde der klinische Zustand anhand der Operationalisierungen Hospitalisierung, intensivmedizinische Behandlung, Arztkontakt, zusätzlicher Sauerstoff und mechanische Beatmung untersucht. Mit dem Endpunkt klinischer Status in diesen Operationalisierungen kann eine Verbesserung des Gesundheitszustands direkt gemessen werden.

Hospitalisierung und intensivmedizinische Behandlung

Der klinische Status wird anhand der Hospitalisierung operationalisiert und anhand folgender Auswertungen erhoben:

- Hospitalisierung aufgrund von COVID-19,
- Hospitalisierung aus jeglichen Ursachen.

Bei einer Hospitalisierung ist davon auszugehen, dass sich die krankheitsspezifische Symptomatik in einem Maße verschlechtert hat, welches eine stationäre Behandlung unabdingbar macht. Die Hospitalisierung ist somit eine konkrete Folge des Fortschreitens der COVID-19, das mit einer Verschlechterung der Symptomatik einhergeht. Außerdem kann der Patient die zunehmenden Beeinträchtigungen seiner Funktionen und Aktivitäten durch die COVID-19-Symptomatik, die zur Hospitalisierung führt, unmittelbar wahrnehmen.

Hinzu kommt, dass die Hospitalisierung eines Patienten nicht nur unmittelbar Rückschluss auf den klinischen Zustand gibt, sondern auch einen äußerst ungünstigen prognostischen Faktor darstellt: So liegt die Sterblichkeitsrate aller Patienten mit COVID-19 in Deutschland aktuell bei 1,6% (Verstorbene: 107.202, bestätigte Fälle gesamt: 6.670.407) (Stand: 16. Dezember 2021) [22]. Unter den in Deutschland zwischen dem 1. Februar und dem 30. April 2020 hospitalisierten Patienten verstarben hingegen 24% innerhalb von 30 Tagen, 28% innerhalb von 90 Tagen und 30% innerhalb von 180 Tagen [23].

Die mit der Hospitalisierung und gegebenenfalls notwendiger intensivmedizinischer Betreuung mit invasiver mechanischer Beatmung verbundene schwere Symptomatik mit potentiell langfristigen, schweren klinischen Konsequenzen beeinträchtigt den Gesundheitszustand sowie die Lebensqualität des Patienten immens, sodass deren Vermeidung von höchster Relevanz für den Patienten ist.

Dabei stellen Hospitalisierungen jedweder Ursache für den Patienten grundsätzlich eine starke Belastung sowie eine Einschränkung des alltäglichen Lebens dar. Ergänzend zu der schweren

auftretenden Symptomatik von COVID-19, aufgrund derer eine Hospitalisierung nötig ist, hat auch die Aufnahme in ein Krankenhaus, respektive auf die Intensivstation mit potentiell invasiver Beatmung, als solche direkte Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten: Neben der fremden Umgebung und dem unbekanntem medizinischen Personal stellt die teilweise sehr lange Trennung der Patienten von Angehörigen, Freunden und anderen Bezugspersonen sowie die Angst um die eigene Gesundheit eine äußerst große Belastung für die Erkrankten dar. Die durch den Krankenhausaufenthalt bedingte Isolation sowie die Angst des Patienten beeinträchtigen Wohlbefinden und Lebensqualität unmittelbar, welche mit umfassenden Konsequenzen für sein alltägliches Leben einhergehen. So berichten beispielsweise hospitalisierte COVID-19-Patienten eine bedeutend geringere gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des Short Form-36 als nicht-hospitalisierte Patienten [24]. Des Weiteren haben Patienten, die wegen COVID-19 ins Krankenhaus eingeliefert wurden, häufig nach der Entlassung Angstzustände und Depressionen [25].

Die mit weiterer Progression vorliegende Indikation zur Aufnahme auf die Intensivstation ist im Regelfall eine Dyspnoe mit erhöhter Atemfrequenz ($>25-30$ Atemzüge/min), wobei ein Abfall der SaO_2 mit Hypoxämie ($\text{SpO}_2 < 90\%$) im Vordergrund steht; zudem finden sich oft bereits bilaterale pulmonale Infiltrate/Konsolidierungen oder auch Lungenembolien in der Bildgebung [18]. Eine intensivmedizinische Therapie ist bei ca. 15% der hospitalisierten Patienten indiziert und etwa 56% der Intensivpatienten benötigten eine invasive Beatmung aufgrund eines hypoxämischen respiratorischen Versagens [3]. Die Zeitdauer vom Beginn der Symptome bis zur Aufnahme auf die Intensivstation beträgt etwa sechs Tage, die durchschnittliche Verweildauer auf der Intensivstation bei invasiver Beatmung 18 Tage [18]. Die Aufnahme auf die Intensivstation ist insofern patientenrelevant, als dass mit zunehmender Progression das Risiko für eine langanhaltende kritische Erkrankung, vor allem aber auch das Mortalitätsrisiko zunimmt: Insbesondere die invasive Beatmung auf der Intensivstation ist mit einer schlechten Prognose und deutlich erhöhter Morbidität und Mortalität verbunden – so wurde bei invasiv mechanisch beatmeten Patienten in einer deutschen Studie mit 10.021 hospitalisierten COVID-19-Patienten eine Sterblichkeitsrate von 53% beobachtet [26]. Hinzu kommen die erheblichen Spät- und Langzeitfolgen einer intensivstationären Behandlung mit Beatmung: Neben Lungenschädigungen werden kognitive Dysfunktionen, Depressionen, Angststörungen und posttraumatische Belastungsstörungen beschrieben, des Weiteren neuromuskuläre Organdysfunktionen [27]. Ebenfalls nicht zu vernachlässigen ist die Hospitalisierung und die intensivmedizinische Behandlung in Bezug auf die Überlastung des Gesundheitssystems. Das Robert Koch-Institut (RKI) führt in seiner Risikobewertung (Stand 20. Dezember 2021) aus:

„Die aktuelle Entwicklung ist daher sehr besorgniserregend, und es ist zu befürchten, dass es bei weiterer Verbreitung der Omikronvariante in Deutschland wieder zu einem erneuten Anstieg der schweren Erkrankungen und Todesfällen kommen wird – schon aufgrund des erwarteten massiven Anstiegs der Fallzahlen – und die deutschlandweit verfügbaren intensivmedizinischen Behandlungskapazitäten überschritten werden.“ [28],

und:

„Aufgrund der immer noch zu niedrigen Impfquoten und kontaktreduzierenden Maßnahmen führt das aktuelle Infektionsgeschehen zu einer sehr hohen Zahl an schweren Erkrankungen und somit zu entsprechend hoher Belastung des Gesundheitssystems. Dadurch besteht derzeit in einigen Regionen Deutschlands eine deutliche Einschränkung der Kapazitäten für die adäquate medizinische und intensivmedizinische Versorgung von Patientinnen und Patienten mit anderen schweren Erkrankungen.“ [28]

Unter der dreitägigen RDV-Behandlung wurde in der Studie GS9012 eine Hospitalisierungsrate von 1,8% von insgesamt 279 COVID-19-Patienten beobachtet, unter der entsprechenden Placebobehandlung eine Hospitalisierungsrate von 6,4% von 283 COVID-19-Patienten. Eine Risikoreduktion dieses Ausmaßes hätte eine einschneidende Verbesserung der Lage der deutschen Krankenhäuser, der Kapazitäten für die medizinische und intensivmedizinische Versorgung und des deutschen Gesundheitssystems zur Folge [29]. Zur Entlastung des Gesundheitssystems durch die Gabe von RDV wurde bereits publiziert.

Der Endpunkt Gesamthospitalisierung wurde bereits in einem Verfahren vom G-BA als patientenrelevant anerkannt [30].

Arztkontakt⁸

Ähnlich wie Hospitalisierungen sind auch Arztkontakte mit erhöhter Morbidität gleichzusetzen, da Patienten in der Regel nur dann einen Arzt kontaktieren, sofern sich eine klinische Verschlechterung einstellt – dies gerade auch in Zeiten des erschwerten Zugangs zu ambulanter medizinischer Versorgung mit komplexer Logistik. Diese Verschlechterung des Gesundheitszustands kann mit heterogenen Symptomen einhergehen, die neben milden Symptomen wie Fieber oder Pneumonie auch stärkeren Symptomen wie Dyspnoe und/oder Hypoxämie umfassen kann [3, 18]. Ungeachtet der Art der Symptomatik ist diese jedoch für den Patienten direkt fühl- und wahrnehmbar. Infolgedessen ist der Endpunkt Arztkontakt gleichbedeutend mit einer Intensivierung der Symptomatik, die mit einer erhöhten Morbidität und im weiteren Verlauf gegebenenfalls sogar mit einem höheren Mortalitätsrisiko assoziiert ist. Die Patientenrelevanz des Endpunkts ergibt sich somit aus dem Auftreten von zusätzlichen und der Intensivierung von bestehenden Symptomen, die mit einer Verschlechterung des klinischen Zustands des Patienten einhergehen und unmittelbar von diesem wahrgenommen und gefühlt werden.

Zusätzlicher Sauerstoff und mechanische Beatmung

Gemäß S3-Leitlinie sollte eine adäquate Oxygenierung von $SpO_2 \geq 92\%$ erreicht werden. Eine Intubation und invasive Beatmung kann bei Patienten mit COVID-19 und einer schwereren Hypoxämie (Sauerstoffpartialdruck (PaO_2)/Inspiratorische Sauerstoffkonzentration (FiO_2) < 150 mmHg) und Atemfrequenzen > 30 /min erwogen werden, bei einem PaO_2/FiO_2 von < 100 mmHg sollten im Regelfall eine Intubation und invasive Beatmung erfolgen [18]. Bei invasiv mechanisch beatmeten Patienten wurde in einer deutschen Studie mit

⁸ Gemäß Studienprotokoll beschreibt der Endpunkt „Medically Attended Visit“ einen persönlichen Kontakt zwischen Patient und Gesundheitsversorger. Da die medizinisch-therapeutische Behandlung von COVID-19 in Deutschland dem Arzt obliegt, sowie zur Vereinfachung der Begrifflichkeit, wird hier der Begriff Arztkontakt verwendet.

10.021 hospitalisierten COVID-19-Patienten eine Sterblichkeitsrate von 53% beobachtet [26]. 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 [31, 32]. Neben Lungenschädigungen werden weitere Spätfolgen und Langzeitschäden wie kognitive Dysfunktionen, Depressionen, Angststörungen und posttraumatische Belastungsstörungen beschrieben, des Weiteren neuromuskuläre Organdysfunktionen [27]. Die benötigte zusätzliche Sauerstoffzufuhr und mechanische Beatmung sind also direkte Auswirkungen des Fortschreitens der COVID-19 in die pulmonale und dann in die hyperinflammatorische Phase; die Vermeidung von zusätzlicher Sauerstoffzufuhr und mechanischer Beatmung geht gleichzeitig einher mit der Vermeidung von akuten Komplikationen wie oben detailliert ausgeführt.

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 [10, 12].

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

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

Entsprechend der Progression von COVID-19 wird bei der Erfassung der UE ein erheblicher Anteil von erkrankungsbezogenen Ereignissen miterfasst, die nicht primär das Nebenwirkungsprofil, sondern die Wirksamkeit von RDV widerspiegeln, und die somit hier entsprechend zu berücksichtigen sind. Die Symptomatik der COVID-19 variiert sehr stark und reicht von pulmonalen Erkrankungen über neurologische Symptome und Erkrankungen, gastrointestinale Symptome bis hin zu Herz-Kreislauf-Symptomen und dermatologischen Manifestationen auch bei milden bis moderaten Verläufen. Das RKI zählt zu den am häufigsten erfassten Symptomen Husten (bei 42% allen COVID-19-Fällen mit erfassten Symptomen in Deutschland), Fieber (26%), Schnupfen (31%) und Störung des Geruchs- und/oder Geschmackssinns (19%) [20]. Um diese häufigen Symptome abzubilden, werden erkrankungsbezogene UE definiert als PT Ageusie, PT Hypogeusia, PT Geschmacksstörung, PT Anosmie, PT Hyposmie, PT Fieber, PT Husten, PT Husten mit Auswurf, PT Hustensyndrom der oberen Atemwege, PT akute Sinusitis, PT Sinusitis, PT Sinusitis viral, PT Sinus Sekretstauung, PT Nasopharyngitis, PT Pharyngitis, PT Virale Pharyngitis, PT Virusschnupfen, PT Rhinitis, PT Rhinorrhoe und PT Nasenverstopfung. Die SARS-CoV-2-Infektion manifestiert sich in erster Linie in den Atemwegen, vor allem in der zweiten Krankheitswoche kann sich eine Pneumonie entwickeln. Um diese pulmonalen Symptome berücksichtigen zu können, werden auch die PT Akutes Atemnotsyndrom, PT Akute respiratorische Insuffizienz, PT Alveoläre Lungenerkrankung, PT Dyspnoe, PT Hypoxie, PT Lungeninfiltration, PT Atemstörung, PT Respiratorische Insuffizienz, PT Infektion der oberen Atemwege, PT Virale Infektion der oberen Atemwege, PT Kongestion der oberen Atemwege, PT Infektion der unteren Atemwege, PT Virusinfektion der unteren Luftwege, PT Kongestion der unteren Atemwege, PT Atemwegsinfektion, PT Virusinfektion der Atemwege, PT Atemwegkongestion, PT Pneumonie und PT Virale Pneumonie als erkrankungsbezogen definiert. Ebenfalls erkrankungsbezogene UE sind Ereignisse, die in direktem Zusammenhang mit der COVID-19 dokumentiert werden, hierzu zählen die PT COVID-19, PT COVID-19-Lungenentzündung, PT Asymptomatische COVID-19-Infektion, PT Post-akutes COVID-19-Syndrom, PT SARS-CoV-2-Träger, PT SARS-CoV-2-Sepsis und PT SARS-CoV-2-Virämie.

Die Gesamtrate UE, nicht schwerer UE und erkrankungsbezogener 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 Heterogenitätsschätzung⁹ 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 verwendet¹⁰ 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).

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.

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

Da keine Meta-Analysen durchgeführt werden, wird auf die Beschreibung der Methodik verzichtet.

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.

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 gemäß Dossievorlage geforderten Subgruppen werden getrennt betrachtet:

- Alter,
- Geschlecht,
- Region.

Da die von der Zulassungserweiterung umfasste und damit hier relevante Population per se bereits ausschließlich über die Krankheitsschwere (kein Bedarf an zusätzlichem Sauerstoff, Therapiebeginn innerhalb von 7 Tagen nach Symptombeginn) definiert ist, kann eine sinnvolle weitere Unterteilung nach Krankheitsschwere somit in diesem Fall nicht vorgenommen, und entsprechend können im vorliegenden Fall Subgruppen zur Krankheitsschwere nicht dargestellt werden.

Des Weiteren werden Subgruppen nach der Anzahl an Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf als wichtiger prognostischer Faktor sowie die in den Studien präspezifizierten Subgruppen untersucht.

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 Nutzaussagen.

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-G 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 Analysemethoden darstellen¹². Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹³ 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

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.

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 ist¹⁶.

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 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.*

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, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

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.

- *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.

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
GS5774	Nein	Ja	Abgeschlossen	<u>Studiendauer:</u> 28 Tage (±5 Tage) <u>Datenschnitte:</u> 26. Mai 2020 (Interimsanalyse Part A) 8. Juli 2020 (Finale Analyse Part A) 1. September 2020 (Finale Analyse Part B)	<u>Part A:</u> 5 Tage RDV 10 Tage RDV Fortführung von SoC <u>Part B:</u> 5 oder 10 Tage RDV
GS5912	Nein	Ja	Laufend	<u>Studiendauer:</u> Bis zu 60 Tage Bisher keine Datenschnitte	5 Tage RDV 5 Tage Placebo
GS9012	Ja	Ja	Abgeschlossen	<u>Studiendauer:</u> 28 Tage (±5 Tage) <u>Datenschnitte:</u> 12. August 2021 (CRF- und FLU-PRO-Daten) 13. August 2021 (Lab-Daten) 1. Juli 2021 (PK-Daten)	3 Tage RDV 3 Tage Placebo
ACTT-1 ^{a,b}	Nein	Nein	Abgeschlossen	<u>Studiendauer:</u> 29 Tage <u>Datenschnitte:</u> 22. April 2020 (Interimsanalyse 1) 29. Mai 2020 (Interimsanalyse 2) 25. Juni 2020 (Finale Analyse)	10 Tage RDV 10 Tage Placebo

a: 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, daher wird diese Studie hier aufgeführt.
b: Als weitere Studiennummern der ACTT-1 werden die Division of Microbiology and Infectious Diseases-Protokollnummer 20-0006, die INSIGHT Protokollnummer 010 sowie die Gilead-Protokollnummer CO-US-540-5776 genannt.
CRF=Case Report Form, FLU-PRO=Influenza Patient-Reported Outcome, PK=Pharmakokinetik, pU=Pharmazeutischer Unternehmer, RDV=Remdesivir, SoC=Standard of Care

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 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 4-4 haben den Stand vom 30. Dezember 2021.

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

Tabelle 4-5: Studien des pU, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zbAM

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
GS5774	Die Behandlungsdauer entspricht nicht der Zulassung.
GS5912	Die Behandlungsdauer entspricht nicht der Zulassung.
ACTT-1	Die Behandlungsdauer entspricht nicht der Zulassung.

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.

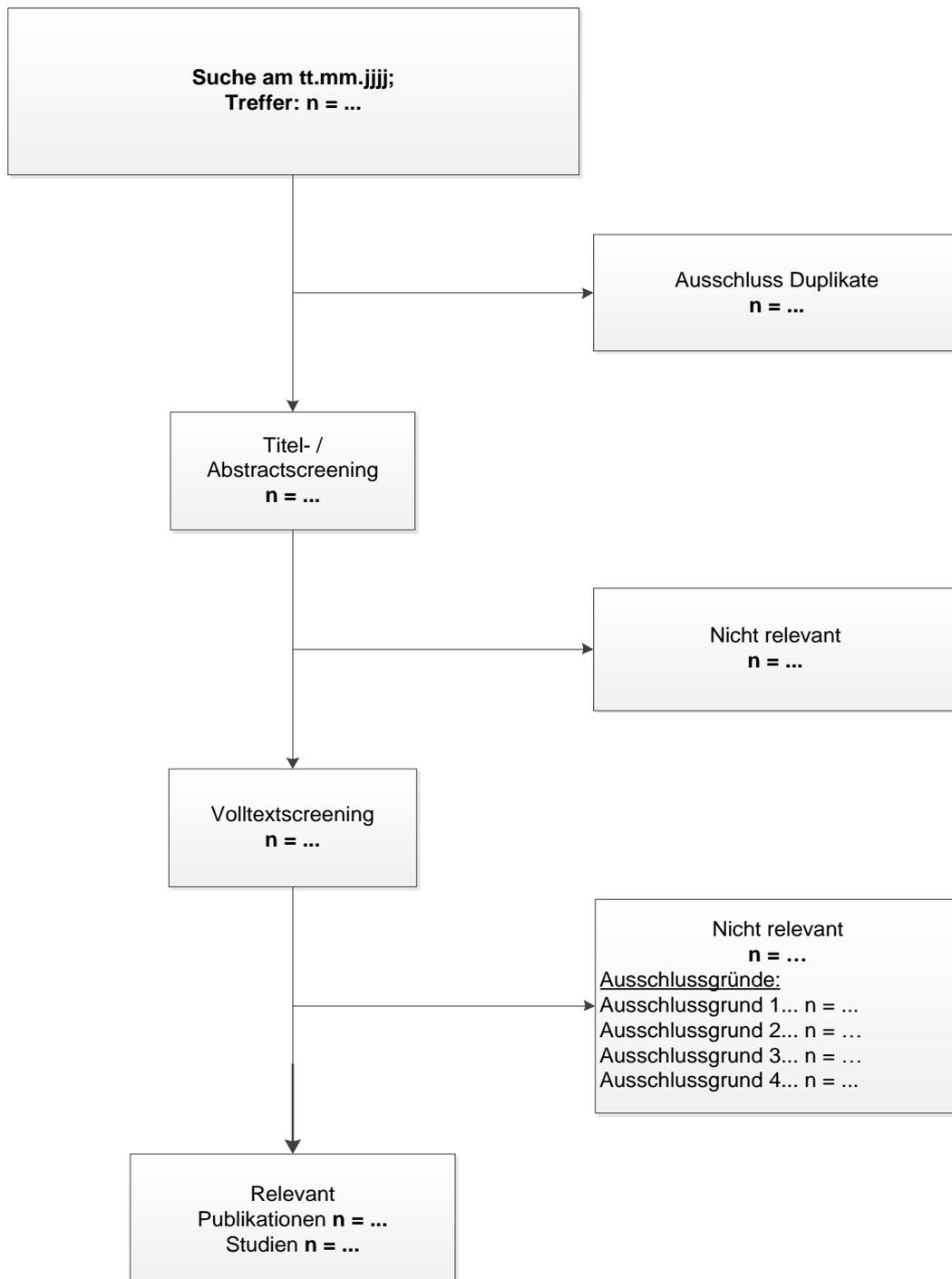


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zbAM

Die umfassende bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zbAM RDV wurde am 27. Oktober 2021 durchgeführt. Diese erzielte insgesamt 790 Treffer (ohne Duplikate), die zunächst auf Grundlage von Titel und Abstract nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien überprüft wurden.

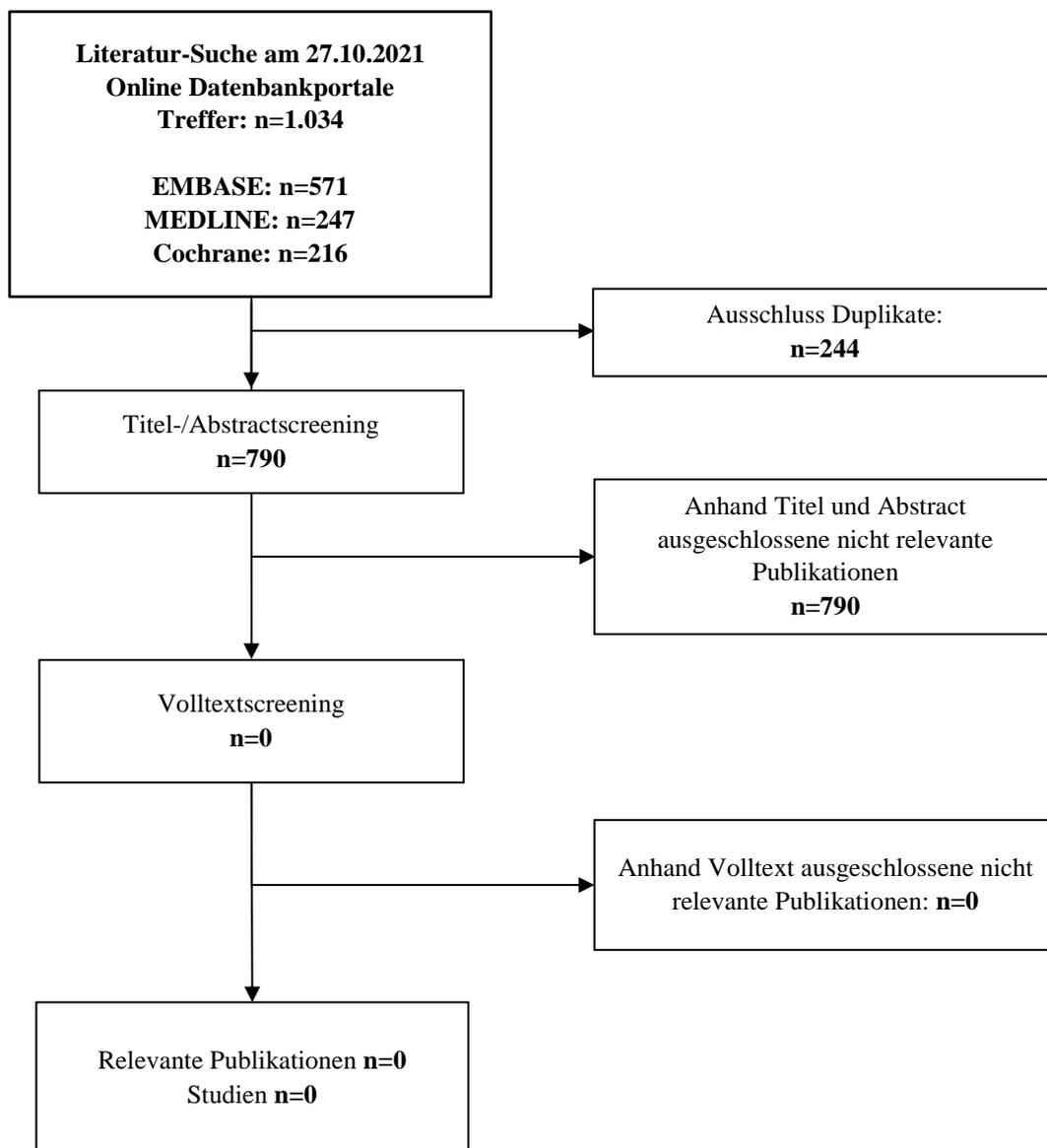


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zbAM

Es konnte keine Publikation einer RCT identifiziert werden, die für die Bewertung von RDV in der vorliegenden Indikation relevant ist.

Die Publikation zur Studie GS9012 wurde zu einem späteren Zeitpunkt (22. Dezember 2021) veröffentlicht und entsprechend nicht in der bibliografischen Literaturrecherche vom 27. Oktober 2021 identifiziert [33].

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 4-4) 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 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zbAM

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank 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)
GS9012	Clinicaltrials.gov [34] EU-CTR [35] WHO-ICTRP [36]	Ja	Nein ^b	Abgeschlossen
<p>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: Die Publikation zur Studie GS9012 wurde zu einem späteren Zeitpunkt (22. Dezember 2021) veröffentlicht und entsprechend nicht in der bibliografischen Literaturrecherche vom 27. Oktober 2021 identifiziert [33]. EU-CTR=European Union Clinical Trials Register, ICTRP=International Clinical Trials Registry Platform, pU=Pharmazeutischer Unternehmer, RDV=Remdesivir, WHO=Weltgesundheitsorganisation</p>				

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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in der Tabelle 4-6 haben den Stand vom 8. November 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 4-4) 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 4-7: 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/Studienergebnisdatenbanken 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 4-7 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) zur Studie GS9012 identifiziert werden, die für die Bewertung von RDV in der Population der Erwachsenen relevant ist.

Die Angaben in der Tabelle 4-7 haben den Stand vom 14. Dezember 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 4-8: 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)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
GS9012	Ja	Ja	Nein	Ja [37]	Ja [34-36]	Nein ^e
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend						
<p>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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>e: Die Publikation zur Studie GS9012 wurde zu einem späteren Zeitpunkt (22. Dezember 2021) veröffentlicht und entsprechend nicht in der bibliografischen Literaturrecherche vom 27. Oktober 2021 identifiziert [33].</p> <p>G-BA=Gemeinsamer Bundesausschuss, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel</p>						

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.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-9: 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
GS9012	Phase III, RCT, verblindet, parallel, multizentrisch	Ambulant behandelte Patienten mit COVID-19, bei denen ein Risiko für eine Krankheits- progression besteht ^a	3 Tage RDV (RDV- 3d): n=292 3 Tage Placebo: n=292	<u>Studiendauer:</u> Screening: 2 Tage Behandlung: 3 Tage Follow-up: 28 Tage <u>Datenschnitte:</u> Siehe Tabelle 4-4.	<u>Ort:</u> 64 Zentren weltweit (Dänemark, Spanien, UK, USA) <u>Zeitraum:</u> 09/2020 – 05/2021	<u>Primärer Endpunkt:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Kombiniertes Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod aus jeglichen Ursachen bis Tag 28 • Anteil der Patienten mit UE <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Kombiniertes Endpunkt aus Arztkontakt^b aufgrund von COVID-19 und Tod aus jeglichen Ursachen bis Tag 14 und 28 • Mortalität bis Tag 28 • Hospitalisierung aus jeglicher Ursache bis Tag 28

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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
						<ul style="list-style-type: none"> • Kombiniertes Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod aus jeglichen Ursachen bis Tag 14 • Patienten, die bis Tag 28 zusätzlichen Sauerstoff benötigen • Patienten, die bis Tag 28 eine intensiv-medizinische Behandlung benötigen • Patienten, die bis Tag 28 eine mechanische Beatmung benötigen
<p>a: Risikofaktoren sind chronische Lungenerkrankung, Bluthochdruck, kardiovaskuläre oder zerebrovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus, Adipositas (BMI ≥ 30), immungeschwächter Zustand, chronische leichte oder mittelschwere Nierenerkrankung, chronische Lebererkrankung, gegenwärtige Krebserkrankung oder Sichelzellenanämie, des Weiteren Alter ≥ 60 Jahre.</p> <p>b: Gemäß Studienprotokoll beschreibt der Endpunkt Medically Attended Visit einen persönlichen Kontakt zwischen Patient und Gesundheitsversorger. Da die medizinisch-therapeutische Behandlung von COVID-19 in Deutschland dem Arzt obliegt, sowie zur Vereinfachung der Begrifflichkeit, wird hier der Begriff Arztkontakt verwendet.</p> <p>BMI=Body Mass Index, COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, d=Tag, n=Anzahl der randomisierten Patienten, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, RDV=Remdesivir, UE=Unerwünschtes Ereignis, UK=Vereinigtes Königreich, USA=Vereinigte Staaten von Amerika</p>						

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zbAM

Studie	RDV-3d	zVT	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
GS9012	200 mg RDV i.v. an Tag 1 gefolgt von 100 mg RDV i.v. einmal täglich an den Tagen 2 und 3	Placebo passend zu RDV an den Tagen 1-3	Die Patienten durften nicht mit anderen Mitteln mit tatsächlicher oder möglicher direkter antiviraler Wirkung gegen SARS-CoV-2 behandelt worden sein. Den Patienten durfte kein Impfstoff gegen SARS-CoV-2 (oder COVID-19) verabreicht worden sein.
CoV=Coronavirus, COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, d=Tag, i.v.=Intravenös, RDV=Remdesivir, SARS=Severe Acute Respiratory Syndrome, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie			

Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zbAM (Studie GS9012, SAS)

	Studie GS9012	
	RDV-3d N=279	zVT N=283
Alter (Jahre)		
MW (SD)	50 (15,3)	51 (14,8)
Median (min; max)	51 (13; 89)	52 (14; 98)
Alter, n (%)		
<18 Jahre	3 (1,1)	5 (1,8)
≥18 bis <60 Jahre	193 (69,2)	191 (67,5)
≥60 Jahre	83 (29,7)	87 (30,7)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	148 (53,0)	145 (51,2)
Weiblich	131 (47,0)	138 (48,8)
BMI (kg/m²)		
N	276	283
MW (SD)	31,2 (6,72)	30,8 (5,75)
Median (min; max)	30,7 (15,2, 57,9)	30,8 (18,8, 52,6)
Region, n (%)		
Europa	15 (5,4)	16 (5,7)
Rest der Welt	264 (94,6)	267 (94,3)
Symptombdauer vor Behandlungsbeginn (Tage)		
N	279	283
MW (SD)	5 (1,9)	5 (1,9)
Median (min; max)	5 (0, 18)	5 (0, 13)
Symptombdauer vor Behandlungsbeginn, n (%)		
≤7 Tage	264 (94,6)	267 (94,3)
>7 Tage	15 (5,4)	16 (5,7)
Bewohner einer Pflegeeinrichtung, n (%)		
ja	8 (2,9)	7 (2,5)
nein	271 (97,1)	276 (97,5)
Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf, n (%)		
Chronische Lungenerkrankung	67 (24,0)	68 (24,0)
Hypertension	138 (49,5)	130 (45,9)
Kardio- oder zerebrovaskuläre Erkrankung	20 (7,2)	24 (8,5)

	Studie GS9012	
	RDV-3d N=279	zVT N=283
Diabetes Mellitus	173 (62,0)	173 (61,1)
Übergewicht (BMI ≥ 30)	154 (55,8) Fehlend: 3	156 (55,1) Fehlend: 0
Immungeschwächter Zustand	14 (5,0)	9 (3,2)
Chronische milde/moderate Nierenerkrankung	7 (2,5)	11 (3,9)
Chronische Lebererkrankung	1 (0,4)	1 (0,4)
Gegenwärtige Krebserkrankung	12 (4,3)	18 (6,4)
Sichelzellenanämie	0	0
Alter ≥ 60 Jahre	83 (29,7)	87 (30,7)
Anzahl an Risikofaktoren für schwere Verläufe, n (%)		
0	3 (1,1)	5 (1,8)
1	73 (26,2)	71 (25,1)
≥ 2	203 (72,8)	207 (73,1)
BMI=Body Mass Index, COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, d=Tag, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten in der Kategorie, RDV=Remdesivir, SD=Standardabweichung, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie		

Tabelle 4-12: Patientendisposition – RCT mit dem zbAM (Studie GS9012, SAS)

	Studie GS9012	
	RDV-3d N=279	zVT N=283
Vorzeitiger Abbruch der Studienbehandlung	6 (2,2)	14 (4,9)
Gründe		
UE	1 (0,4)	6 (2,1)
Tod	0	0
Krankenhausentlassung	0	0
Prüfarzt-Entscheidung	1 (0,4)	1 (0,4)
Non-Compliance mit Behandlung	0	1 (0,4)
Protokollverletzung	1 (0,4)	1 (0,4)
Patientenentscheidung	3 (1,1)	5 (1,8)
Lost-to-follow-up	0	0
Behandlung bis Datenschnitt abgeschlossen	266 (95,3)	272 (96,1)
Vorzeitiger Abbruch der Studie	13 (4,7)	11 (3,9)
Gründe		
UE	0	3 (1,1)

	Studie GS9012	
	RDV-3d N=279	zVT N=283
Lost-to-follow-up	7 (2,5)	2 (0,7)
Prüfarzt-Entscheidung	0	1 (0,4)
Protokollverletzung	1 (0,4)	1 (0,4)
Einverständnis zurückgezogen	5 (1,8)	4 (1,4)
Studie abgeschlossen	266 (95,3)	272 (96,1)
d=Tag, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, RDV=Remdesivir, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie		

Tabelle 4-13: Behandlungs- und Beobachtungsdauer – RCT mit dem zbAM (Studie GS9012, SAS)

	Studie GS9012	
	RDV-3d N=279	zVT N=283
Behandlungsdauer (Tage)		
MW (SD)	3,0 (0,28)	3,0 (0,30)
Median (min; max)	3,0 (1; 5)	3,0 (1; 3)
Beobachtungsdauer für Mortalität^a (Tage)		
MW (SD)	26,4 (5,23)	25,9 (6,16)
Median (min; max)	28,0 (1; 28)	28,0 (1; 28)
Zeit bis zur Hospitalisierung aufgrund von COVID-19^b		
MW (SD)	26,6 (4,94)	26,0 (6,15)
Median (min; max)	28,0 (1; 28)	28,0 (1; 28)
Zeit bis zum Arztkontakt aufgrund von COVID-19^b		
MW (SD)	26,5 (4,98)	25,2 (7,07)
Median (min; max)	28,0 (1; 28)	28,0 (1; 28)
Beobachtungsdauer für unerwünschte Ereignisse^c (Tage)		
MW (SD)	27,5 (4,84)	27,9 (4,60)
Median (min; max)	28,0 (1; 33)	28,0 (1; 33)
a: Zeit von Behandlungsbeginn bis zum Tod oder letzten Studientag		
b: Zeit von Behandlungsbeginn bis Ereignis oder Zensurierung. Die Zensurierung ist definiert als das Minimum aus letztem Studientag und Tag 28.		
c: Zeit von Behandlungsbeginn bis zur letzten Dosis + 30 Tage (bei RDV- bzw. Placebo-Patienten) bzw. bis zum letzten Studientag (bei SoC-Patienten)		
COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, d=Tag, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, RDV=Remdesivir, SD=Standardabweichung, SoC=Standard of Care, 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

Die Studie GS9012 wurde in einem randomisierten und verblindeten Parallelgruppendesign durchgeführt. Es wurden Patienten²⁰ mit COVID-19 eingeschlossen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Progressionsrisiko für COVID-19 aufwiesen. Die Patienten wurden ambulant behandelt und erhielten jeweils einmal täglich für drei Tage RDV i.v. oder Placebo. RDV wurde in der Studie gemäß aktueller Fachinformation verabreicht: 200 mg i.v. an Tag 1, gefolgt von jeweils 100 mg i.v. an Tag 2 und Tag 3.

Die Patienten wurden durch ein interaktives Sprach-/Webdialogsystem (IXRS) im Zuteilungsverhältnis 1:1 auf die Behandlungsarme randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Residenz in einer Pflegeeinrichtung, Alter (<60 Jahre vs. ≥60 Jahre) und Region (Vereinigte Staaten von Amerika [USA] vs. nicht-USA).

Nach einer zwei-tägigen Screening-Phase wurden die Patienten drei Tage behandelt. Dem Studienprotokoll entsprechend fanden bis Tag 3 tägliche Untersuchungen statt. An Tagen 4 bis 14 fanden Posttreatment-Assessments statt. Anschließend wurde an Tag 28 eine letzte Follow-up-Untersuchung durchgeführt.

Die Studie war international und multizentrisch. Die Zentren erstreckten sich auf die folgenden Länder: Dänemark, Spanien, Vereinigtes Königreich (UK) und USA.

Operationalisierung und Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde die zVT Therapie nach ärztlicher Maßgabe operationalisiert als Therapie, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte Behandlung von Patienten mit COVID-19 gewährleistet; in der Therapie nach ärztlicher Maßgabe sind in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere sofern angezeigt, sowohl medikamentöse (z. B. Analgetika, Antipyretika, Dexamethason, Antikoagulation/Thromboseprophylaxe, Antibiotika) wie auch nicht-medikamentöse

²⁰ Laut Einschlusskriterien waren auch Jugendliche im Alter von ≥12 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥40 kg zugelassen. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Jugendliche nicht umfasst. Da jedoch nur acht jugendliche Patienten (1,4%) rekrutiert wurden und somit ein Einfluss auf die Auswertungen nicht gegeben ist, werden diese Patienten nicht aus den Analysen ausgeschlossen.

Therapien (z. B. Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) zu berücksichtigen [2]. Eine etablierte, standardisierte Behandlung mit graduierten Therapieempfehlungen für mild bis moderat erkrankte COVID-19-Patienten lag zum Zeitpunkt der Studienplanung und -durchführung aufgrund der Neuheit der Erkrankung und des individuellen Krankheitsverlaufs nicht vor.

In Tabelle 4-14 werden alle Begleittherapien dargestellt, die in der Studie GS9012 bei mindestens 5 Patienten in mindestens einem Arm verabreicht wurden. Die häufigsten Begleittherapien (bei $\geq 10\%$ der Patienten in mindestens einem Arm) waren Paracetamol, Ascorbinsäure, Acetylsalicylsäure, Salbutamol, Metformin, Cholecalciferol, Lisinopril, Ibuprofen, Atorvastatin und Zink.

Tabelle 4-14: Begleittherapien, die bei ≥ 5 Patienten verabreicht wurden

Studie GS9012	RDV-3d N=279		Placebo-3d N=283	
	n	%	n	%
Anzahl von Patienten, die mindestens eine Begleittherapie einnahmen	260	93,2%	267	94,3%
Art der Begleittherapie				
Paracetamol	50	17,9%	56	19,8%
Ascorbinsäure	49	17,6%	50	17,7%
Acetylsalicylsäure	42	15,1%	56	19,8%
Salbutamol	41	14,7%	44	15,5%
Metformin	35	12,5%	38	13,4%
Colecalciferol	32	11,5%	32	11,3%
Lisinopril	32	11,5%	31	11,0%
Ibuprofen	31	11,1%	30	10,6%
Atorvastatin	28	10,0%	28	9,9%
Zink	25	9,0%	29	10,2%
Vitamin D	23	8,2%	28	9,9%
Omeprazol	25	9,0%	24	8,5%
Vitamine	18	6,5%	26	9,2%
Amlodipin	18	6,5%	25	8,8%
Losartan	20	7,2%	17	6,0%
Salbutamolsulfat	17	6,1%	19	6,7%
Hydrochlorothiazid	15	5,4%	19	6,7%
Levothyroxin	18	6,5%	16	5,7%

Studie GS9012	RDV-3d N=279		Placebo-3d N=283	
	Ondansetron	17	6,1%	15
Montelukast	16	5,7%	14	4,9%
Azithromycin	16	5,7%	12	4,2%
Fluticason	7	2,5%	19	6,7%
Metoprolol	16	5,7%	9	3,2%
Zinksulfat	14	5,0%	9	3,2%

d=Tag, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, RDV: Remdesivir

Im Hinblick auf die Umsetzung der zVT ist somit primär die Frage zu beantworten, inwieweit der aktuell geltende Versorgungsstandard in den Studien umgesetzt wurde:

- Alle Patienten in der Studie wurden grundsätzlich nach ärztlicher Maßgabe patientenindividuell medikamentös behandelt; die hier vor allem eingesetzten entzündungshemmenden und schmerzlindernden Therapien umfassen im Wesentlichen klassische Influenza-Therapien, die bei einem milden Krankheitsverlauf einer respiratorischen Infektion zu erwarten sind und als Versorgungsstandard angesehen werden können.
- Eine nicht-medikamentöse Therapie in Form der Gabe von zusätzlichem Sauerstoff entspricht nicht dem hier vorliegenden Anwendungsgebiet, insofern ist die fehlende nicht-medikamentöse Sauerstofftherapie hier als adäquat anzusehen.
- Eine Behandlung mit Dexamethason oder Tocilizumab ist für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht angezeigt und explizit nicht empfohlen [18]. Auch dies entspricht der eingesetzten Basistherapie: So wurde Dexamethason bei lediglich 6 RDV- und 5 Placebo-Patienten (jeweils 2%) verabreicht, Tocilizumab wurde nicht gegeben.
- Für Januskinase (JAK)-Inhibitoren wie Baricitinib, Tofacitinib und Ruxolitinib gibt es nach Auffassung der Leitliniengruppe inzwischen zwar ausreichend Evidenz für einen zumindest geringen Überlebensvorteil bei günstigem Nebenwirkungsprofil, wenn diese bei hospitalisierten Patienten ohne Sauerstoffbedarf oder mit maximal Low-Flow-Sauerstoff (WHO Skala 4-5) eingesetzt werden [18], allerdings spricht die Leitliniengruppe hier lediglich eine schwache Empfehlung zum Einsatz in diesen Populationen aus. Der Ständige Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für hochpathogene Erreger des RKI hingegen empfiehlt den Einsatz von JAK-Inhibitoren bei Low-Flow/High-Flow-Sauerstoff-Bedarf und in Kombination mit Dexamethason (bevorzugt Baricitinib). Bei Patienten mit klinischer und radiologisch bestätigter Pneumonie, jedoch noch keinem Bedarf an zusätzlichem Sauerstoff, ist der

Einsatz von JAK-Inhibitoren aus Sicht der Autoren ebenso gerechtfertigt. Vor diesem Hintergrund sind JAK-Inhibitoren zwar als mögliche Therapieoption, jedoch nicht als essentieller Therapiebestandteil in der hier relevanten Population der Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, anzusehen.

- Während der Studie durften keine Arzneimittel eingenommen werden, die für das SARS-CoV-2-Virus gerade erprobt wurden oder zugelassen sind, einschließlich zugelassener humaner Immundefizienzvirus (HIV)-Protease-Inhibitoren wie Lopinavir/Ritonavir, Interferon, etc. Die Verwendung dieser Medikamente für eine zugelassene Indikation außerhalb der SARS-CoV-2-Infektion war nicht verboten. Des Weiteren durften Hydroxychloroquin oder Chloroquin und starke Induktoren von P-Glykoprotein (z. B. Rifampin oder pflanzliche Arzneimittel) nicht eingenommen werden. Diese Eingrenzung der während der Studie verabreichten Arzneimittel stellt jedoch keine Einschränkung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe dar, da die Wirksamkeit und Sicherheit für COVID-19 für diese Arzneimittel nicht gezeigt werden konnte und keines dieser Medikamente dem aktuellen Versorgungsstandard entspricht [18].

Zusammengefasst wurden alle Patienten in der Studie grundsätzlich nach ärztlicher Maßgabe patientenindividuell medikamentös behandelt; die hier vor allem eingesetzten Therapien umfassen im Wesentlichen klassische Influenza-Therapien, die bei einem milden Krankheitsverlauf einer respiratorischen Infektion als Versorgungsstandard angesehen werden können. Eine nicht-medikamentöse Therapie in Form der Gabe von zusätzlichem Sauerstoff entspricht nicht dem hier vorliegenden Anwendungsgebiet, insofern ist die fehlende nicht-medikamentöse Sauerstofftherapie hier ebenfalls als adäquat anzusehen. Leitliniengemäß essentielle Therapiebestandteile, die entsprechend des aktuellen Versorgungsstandards hätten zum Einsatz kommen müssen, gibt es nicht – für die JAK-Inhibitoren als einzige Therapieoption, die in dieser Population überhaupt eingesetzt werden könnte, gibt es nur eine schwache Empfehlung für den Einsatz bei nicht-sauerstoffpflichtigen Patienten, und Dexamethason, respektive Tocilizumab sind in dieser Population kontraindiziert²¹.

Vor diesem Hintergrund wird die zVT in der Studie GS9012 als umgesetzt angesehen.

Studienpopulation

In die Studie GS9012 wurden Patienten eingeschlossen, die eine bestätigte SARS-CoV-2-Infektion aufwiesen, wobei der Polymerase-Kettenreaktion (PCR)- oder Antigen-Test weniger als fünf Tage vor Randomisierung durchgeführt worden sein sollte. Die Patienten mussten entweder mindestens einen bereits vorhandenen Risikofaktor für eine Progression hin zu einer Hospitalisierung aufweisen oder mindestens 60 Jahre alt sein. Die präspezifizierten Risikofaktoren in der Studie GS9012 waren chronische Lungenerkrankung (jeweils 24% in

²¹ Monoklonale Antikörper stellen einen eigenständigen antiviralen Therapieansatz dar, der bei der hier relevanten, in beiden Studienarmen eingesetzten Basistherapie von COVID-19 nicht zu berücksichtigen ist. Zudem sind monoklonale Antikörper vor dem in Modul 3 ausführlich dargelegten Hintergrund nicht aktueller Versorgungsstandard.

beiden Behandlungsarmen), Hypertension (49,5% vs. 45,9% im RDV-3d- bzw. Placebo-Arm), kardio- oder zerebrovaskuläre Erkrankung (7,2% vs. 8,5%), Diabetes Mellitus (62,0 vs. 61,1%), Übergewicht (BMI ≥ 30) (55,8% vs. 55,1%), immungeschwächter Zustand²² (5,0% vs. 3,2%), Chronische milde/moderate Nierenerkrankung (2,5% vs. 3,9%), chronische Lebererkrankung (jeweils 0,4%), gegenwärtige Krebserkrankung (4,3% vs. 6,4%) und Sichelzellenanämie (jeweils keine Patienten betroffen); die Behandlungsarme waren hinsichtlich dieser Risikofaktoren balanciert. Ein Krankenhausaufenthalt war nicht notwendig, sodass die Patienten ambulant behandelt werden konnten. Sie haben keinen zusätzlichen Sauerstoff erhalten, benötigen ihn nicht und es sollte auch nicht erwartbar sein, dass dieser benötigt werden wird.

Ausschlusskriterien waren unter anderem ein vorheriger Krankenhausaufenthalt wegen COVID-19 (definiert als ≥ 24 Stunden Akutbehandlung), die Behandlung mit anderen Medikationen mit tatsächlicher oder möglicher direkter antiviraler Wirkung gegen SARS-CoV-2 oder eine Impfung gegen SARS-CoV-2 (oder COVID-19), Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) $> 5 \times$ Oberer Normwert (ULN), Kreatinin-Clearance < 30 mL/min (Cockcroft-Gault-Formel) bei Screening oder innerhalb von 90 Tagen nach dem Screening bei Patienten ≥ 18 Jahren oder geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) < 30 mL/min/1,73m² (Schwartz-Formel) bei Screening oder innerhalb von 90 Tagen nach dem Screening bei Patienten < 18 Jahren, Schwangerschaft oder bekannte Hypersensitivitäten gegenüber der Studienbehandlung, den Metaboliten oder Hilfsstoffen.

Insgesamt wurden 584 Patienten in die Studie GS9012 randomisiert; 292 Patienten wurden jeweils dem RDV-3d- und dem Placebo-Arm zugeteilt, wobei 279 RDV-3d-Patienten und 283 Placebo-Patienten mindestens eine Behandlung erhielten.

Die Patienten im RDV-3d-Arm waren im Median 51 Jahre alt und 53% der Patienten waren männlich. Die Patienten im Placebo-Arm waren im Median 52 Jahre alt und 51% der Patienten waren männlich. Die Patienten aller Behandlungsarme wiesen einen medianen BMI von ca. 31 kg/m² auf. In Europa wurden 5% der RDV-Patienten und 6% der Placebo-Patienten eingeschlossen.

Die Patienten des RDV-3d- und des Placebo-Arms zeigten im Median seit 5 Tagen vor Behandlungsbeginn Symptome, beim Großteil der Patienten (RDV-3d: 95%, Placebo: 94%) traten die Symptome innerhalb von sieben Tagen vor Behandlungsbeginn auf. Gemäß Zulassung sollte die Behandlung so bald wie möglich nach der Diagnose von COVID-19 und innerhalb von sieben Tagen nach Symptombeginn begonnen werden, was in der Studie GS9012 bei fast allen Patienten erfolgte.

Die Behandlung vorzeitig beendet haben 2% der Patienten im RDV-3d-Arm und 5% der Patienten im Placebo-Arm. Der Hauptgrund für ein vorzeitiges Behandlungsende war eine

²² Transplantation eines soliden Organs, Blut- oder Knochenmarkstransplantation; Immundefekte, HIV mit niedriger CD4-Zellzahl oder ohne HIV-Behandlung, anhaltende Einnahme von Kortikosteroiden; Einnahme von anderen immunschwächenden Medikamenten.

individuelle Patientenentscheidung und, im Placebo-Arm, unerwünschte Ereignisse. Die Studie brachen 5% der RDV-3d-Patienten und 4% der Placebo-Patienten vorzeitig ab. Die häufigsten Gründe für einen Studienabbruch waren die Zurücknahme des Einverständnisses und Lost-to-follow-up.

Insgesamt kann hinsichtlich aller Aspekte von einer guten Balance 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 GS9012; der Datenschnitt wurde am 8. Juli 2020 durchgeführt.

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Die Patienten des RDV-3d- und Placebo-Arms wurden im Median drei Tage behandelt.

Die mediane Beobachtungsdauer für die Endpunkte Mortalität sowie Zeit bis zur Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 und Zeit bis zum Arztkontakt aufgrund von COVID-19 beträgt in allen Studienarmen 28 Tage.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie GS9012 auf den deutschen Versorgungsalltag ist aufgrund der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen und der SARS-CoV-2-infizierten deutschen Population gegeben.

Das hier relevante Anwendungsgebiet umfasst Erwachsene, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.

Personengruppen mit einem erhöhten Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf im deutschen Versorgungskontext sind laut RKI unter anderem ältere Personen, mit stetig steigendem Risiko ab etwa 50-60 Jahren und Personen mit besonderen Grunderkrankungen wie beispielsweise Herzkreislauferkrankungen, Diabetes, Erkrankungen des Atmungssystems, der Leber, der Niere, Krebserkrankungen, Adipositas oder ein geschwächtes Immunsystem (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2) [20]. Diese Faktoren entsprechen den Einschlusskriterien der Studie GS9012, hier sind die relevanten Risikofaktoren ein Alter von ≥ 60 Jahren, chronische Lungenerkrankung, Bluthochdruck, kardiovaskuläre oder zerebrovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus, Adipositas (BMI ≥ 30), immungeschwächter Zustand, chronische leichte

oder mittelschwere Nierenerkrankung, chronische Lebererkrankung, gegenwärtige Krebserkrankung oder Sichelzellenanämie.

Die Studie GS9012 wurde in Dänemark, Spanien, im Vereinigten Königreich und in erster Linie in den USA durchgeführt, also in westlichen Industrienationen mit hochentwickelten Gesundheitssystemen mit vergleichbarem Zugang zu Behandlungen sowie ärztlicher und stationärer Versorgung wie in Deutschland.

In der Studie GS9012 lag das mediane Alter knapp über 50 Jahren, zudem wurden mehr Männer eingeschlossen. Der mediane BMI lag bei 31 kg/m², die meisten Patienten litten unter Adipositas. Nahezu alle Patienten wiesen mindestens einen Risikofaktor für einen schweren COVID-19-Verlauf auf. Auch dies entspricht den Charakteristika der Patienten im deutschen Versorgungskontext, für die RDV zugelassen wird.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. 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-F.

Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zbAM

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
GS9012	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da in der Studie GS9012 IXRS zur Randomisierung verwendet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde und die Gruppenzuteilung verdeckt war. Es waren sowohl die Patienten als auch die Prüfärzte gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten verblindet.

Der im Original-Protokoll spezifizierte primäre Endpunkt „Kombinierter Endpunkt aus Hospitalisierung oder Tod aus jeglicher Ursache zu Tag 14“ wurde in Amendment 2 des Protokolls geändert zu „Kombinierter Endpunkt aus Arztbesuch aus jeglicher Ursache oder Tod

zu Tag 28“, auch die sekundären und explorativen Endpunkte wurden angepasst, um die aktuelle Belastung der klinischen Versorgung widerzuspiegeln. Der Anteil der COVID-19-Patienten, die in ein Krankenhaus eingewiesen werden, schien seit Beginn der Studie zurückgegangen zu sein; die Behandlung von Patienten mit Risikofaktoren für einen schwereren COVID-19-Verlauf schien immer häufiger ambulant zu erfolgen. In Amendment 4 wurde der primäre Endpunkt wieder zurückgeändert zu „Kombinierter Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod aus jeglicher Ursache bis Tag 28“, auch die sekundären Endpunkte wurden nochmals erweitert; diese Änderungen ergaben sich aus Anmerkungen der US-Zulassungsbehörde. Es wird nicht davon ausgegangen, dass die Änderungen der Endpunkte Einfluss auf das Verzerrungspotenzial haben, da es sich hierbei um objektive und klar messbare Endpunkte handelt, deren Anpassungen gut begründet sind. Zudem entspricht der finale primäre Endpunkt dem ursprünglichen Endpunkt mit der Ausnahme, dass er zu Tag 28 und nicht zu Tag 14 erhoben wird.

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.

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 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zbAM

Studie	Mortalität	Klinischer Status	UE ^a
GS9012	ja	ja ^b	ja
<p>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 gemeinsam bewertet.</p> <p>b: Der Endpunkt klinischer Status wird anhand der Operationalisierungen Zeit bis zur Hospitalisierung aufgrund von COVID-19, Zeit bis zur Hospitalisierung aus jeglichen Ursachen, Zeit bis zum Arztkontakt aufgrund von COVID-19, Anteil Patienten zusätzlichem Sauerstoff, Anteil Patienten mit intensivmedizinischer Behandlung und Anteil Patienten mit mechanischer Beatmung untersucht.</p> <p>COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, PT=Preferred Term, SOC=System Organ Class, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE=Unerwünschtes Ereignis</p>			

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 4-17: Operationalisierung von Mortalität

Studie	Operationalisierung
GS9012	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.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. 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-F.

Tabelle 4-18: 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
GS9012	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT=Intention-to-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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.

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 4-19: Ergebnisse für Mortalität (Anteil verstorbener Patienten) aus RCT mit dem zbAM (Studie GS9012, FAS)

Studie	Endpunkt	RDV-3d		zVT		Behandlungsunterschied RDV-3d vs. zVT
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert
GS9012	Anteil verstorbener Patienten	279	0	283	0	n. b.
d=Tag, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, n. b.=nicht berechenbar, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RDV=Remdesivir, RR=Relatives Risiko, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie						

In der Studie GS9012 verstarben bis Tag 28 keine Patienten, weder im RDV-3d- noch im Placebo-Arm.

Da keine Todesfälle auftraten, konnte die Zeit von Randomisierung bis zum Tod nicht untersucht werden.

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.

Es konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden, da nur eine relevante Studie im Anwendungsgebiet identifiziert wurde.

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 4-20: Operationalisierung von klinischer Status

Studie	Operationalisierung
GS9012	Hospitalisierung: <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 bis Studienende (Tag 28) • Zeit bis zur Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 bis Tag 14 (ergänzend) • Zeit bis zur Hospitalisierung aus jeglichen Ursachen bis Studienende (Tag 28) Arztkontakt: <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum Arztkontakt aufgrund von COVID-19 bis Studienende (Tag 28) • Zeit bis zum Arztkontakt aufgrund von COVID-19 bis Tag 14 (ergänzend) Zusätzlicher Sauerstoff, intensivmedizinische Behandlung und mechanische Beatmung: <ul style="list-style-type: none"> • Anteil Patienten, die bis Studienende (Tag 28) zusätzlichen Sauerstoff benötigen. • Anteil Patienten, die bis Studienende (Tag 28) eine intensivmedizinische Behandlung benötigen. • Anteil Patienten, die bis Studienende (Tag 28) eine mechanische Beatmung benötigen.

Studie	Operationalisierung
	<p>Ergänzend werden in Anhang 4-G die Ergebnisse hinsichtlich des COVID-19-adaptierten FLU-PRO Plus dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur Linderung (mild oder nicht mehr vorhanden) der COVID-19-Symptome von Baseline anhand des COVID-19-adaptierten FLU-PRO Plus-Fragebogens (Total Score und in jeder Domäne) • Veränderung von Baseline des COVID-19-adaptierten FLU-PRO Plus-Fragebogens (Total Score und in jeder Domäne) • Anteil Patienten, die sich nach der Linderung (mild oder nicht mehr vorhanden) der COVID-19-Symptome von Baseline anhand des COVID-19-adaptierten FLU-PRO Plus-Fragebogens wieder verschlechterten <p>Die gesamte Linderung von allen Symptomen für jeden Patienten mit einem Score ≥ 1 zu Baseline ist folgendermaßen definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Symptome mit einem Score ≥ 2 zu Baseline werden post-baseline als 0 oder 1 eingestuft und • Symptome mit einem Score =1 zu Baseline werden post-baseline als 0 eingestuft UND • das an mindestens zwei hintereinander folgenden Tagen. <p>Die Zeit bis zur Linderung (mild oder nicht mehr vorhanden) der COVID-19-Symptome in Tagen ist folgendermaßen definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erstes Datum von zwei aufeinanderfolgenden Tagen mit Linderung – Datum der ersten Dosis + 1 <p>Patienten ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt des letzten FLU-PRO Plus Assessments zensiert.</p> <p>Die Verschlechterung nach Linderung der COVID-19-Symptome von Baseline anhand des COVID-19-adaptierten FLU-PRO Plus-Fragebogens ist folgendermaßen definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenn ein Symptom als ≥ 2 zu Baseline eingestuft worden ist und nach Linderung post-baseline wieder als ≥ 2 eingestuft wurde, nachdem eine Linderung erreicht wurde ODER • Wenn ein Symptom als 1 zu Baseline eingestuft worden ist und nach Linderung post-baseline wieder als eingestuft wurde, nachdem eine Linderung erreicht wurde. <p>Der FLU-PRO ist ein 32 Fragen umfassender Fragebogen für Patienten, mit dem der Schweregrad der Grippe-symptome in den letzten 24 Stunden bewertet werden soll. Um den natürlichen Krankheitsverlauf und entsprechende Therapien untersuchen zu können, wurde der FLU-PRO Plus für eine COVID-19 adaptiert, er besteht aus den Domänen des FLU-PRO Nase (4 Fragen), Rachen (3 Fragen), Augen (3 Fragen), Brust/Atmung (7 Fragen), Magen-Darm (4 Fragen) sowie Körper/Systemisch (11 Fragen) und wurde ergänzt um die Domäne Geschmacks-/Geruchssinn (2 Fragen). Die Patienten werden gebeten, jedes Anzeichen oder Symptom auf einer 5-stufigen ordinalen Schweregradskala zu bewerten, wobei höhere Punktzahlen ein schwereres Anzeichen oder Symptom anzeigen.</p>
	COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, FLU-PRO=Influenza Patient-Reported Outcome

Im Studienbericht der Studie GS9012 sind die Endpunkte bezüglich der Hospitalisierung und des Arztkontakts spezifiziert als kombinierter Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod aus jeglicher Ursache bis Tag 14 bzw. Tag 28, bezüglich des Arztkontakts als kombinierter Endpunkt aus Arztkontakt aufgrund von COVID-19 oder Tod aus jeglicher Ursache bis Tag 14 bzw. Tag 28; jeweils operationalisiert als Zeit bis zum Ereignis. Da in der Studie GS9012 kein Patient verstarb, werden im vorliegenden Dossier die Endpunkte Zeit bis zur Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 bis Tag 14 bzw. Studienende (Tag 28) und Zeit

bis zum Arztkontakt aufgrund von COVID-19 bis Tag 14 bzw. Studienende (Tag 28) betrachtet; die Ergebnisse der unterschiedlichen Spezifikationen unterscheiden sich nicht.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. 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-F.

Tabelle 4-21: 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
GS9012	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT=Intention-to-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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.

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 4-22: Ergebnisse für klinischer Status (Hospitalisierung und Arztkontakt) aus RCT mit dem zbAM (Studie GS9012, ITT-Population)

Endpunkt	RDV-3d		zVT		Behandlungsunterschied RDV-3d vs. zVT HR [95%-KI], p-Wert ^b
	n/N (%)	Median [95%-KI] ^a	n/N (%)	Median [95%-KI] ^a	
Ergänzend: Zeit bis zur Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 bis Tag 14	2/279 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	15/283 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,13 [0,03; 0,59]; 0,0076
Zeit bis zur Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 bis Studienende (Tag 28)	2/279 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	15/283 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,13 [0,03; 0,59]; 0,0076
Zeit bis zur Hospitalisierung aus jeglichen Ursachen bis Studienende (Tag 28)	5/279 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	18/283 (6,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,28 [0,10; 0,75]; 0,0116
Ergänzend: Zeit bis zum Arztkontakt aufgrund von COVID-19 bis Tag 14	2/246 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	20/252 (7,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,10 [0,02; 0,43]; 0,0019
Zeit bis zum Arztkontakt aufgrund von COVID-19 bis Studienende (Tag 28)	4/246 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	21/252 (8,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,19 [0,07; 0,56]; 0,0024

a: 95%-KI berechnet nach der Methode von Brookmeyer und Crowley.
b: HR mit 95%-Wald-KI und p-Wert, geschätzt anhand des Cox-Regressionsmodells mit der Behandlung als Kovariate.
Stratifikationsfaktoren: Bewohner Pflegeeinrichtung (ja vs. nein), Alter (<60 vs. ≥60 Jahre) und Region (USA vs. Nicht-USA).
COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, d=Tag, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse,
n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, n. e.=Nicht erreicht; RDV=Remdesivir, USA=Vereinigte Staaten von Amerika,
zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

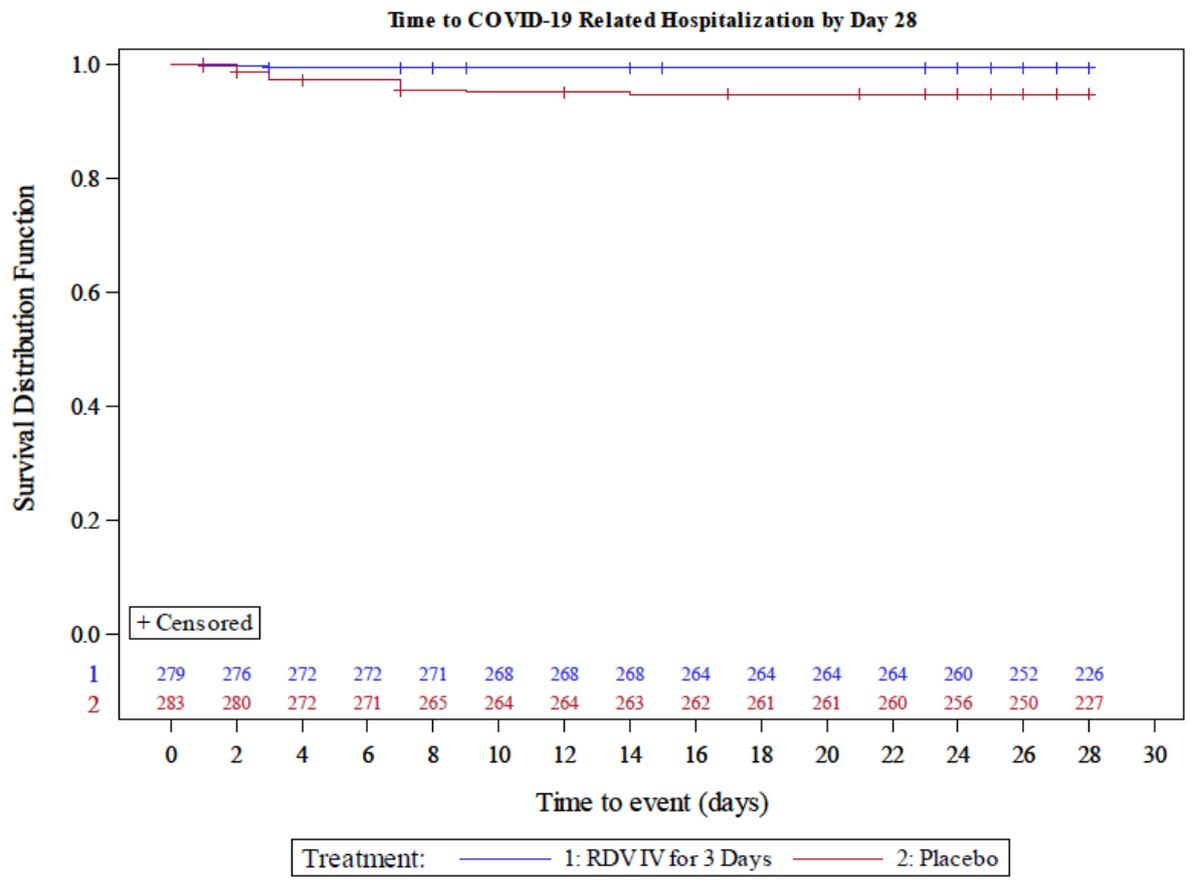


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 (Studie GS9012, RDV-3d vs. Placebo-3d, ITT-Population)

COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, RDV=Remdesivir

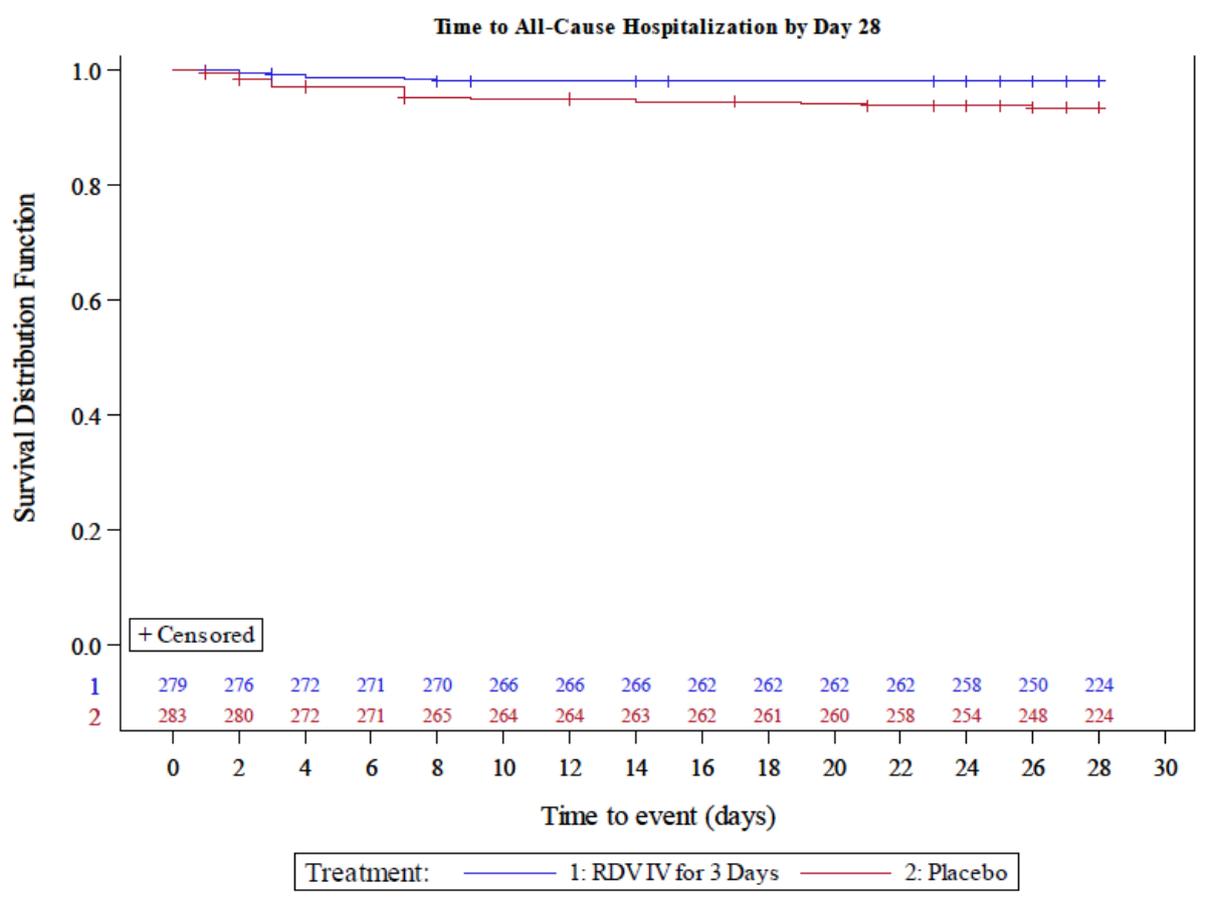


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Hospitalisierung aus jeglichen Ursachen (Studie GS9012, RDV-3d vs. Placebo-3d, ITT-Population)

RDV=Remdesivir

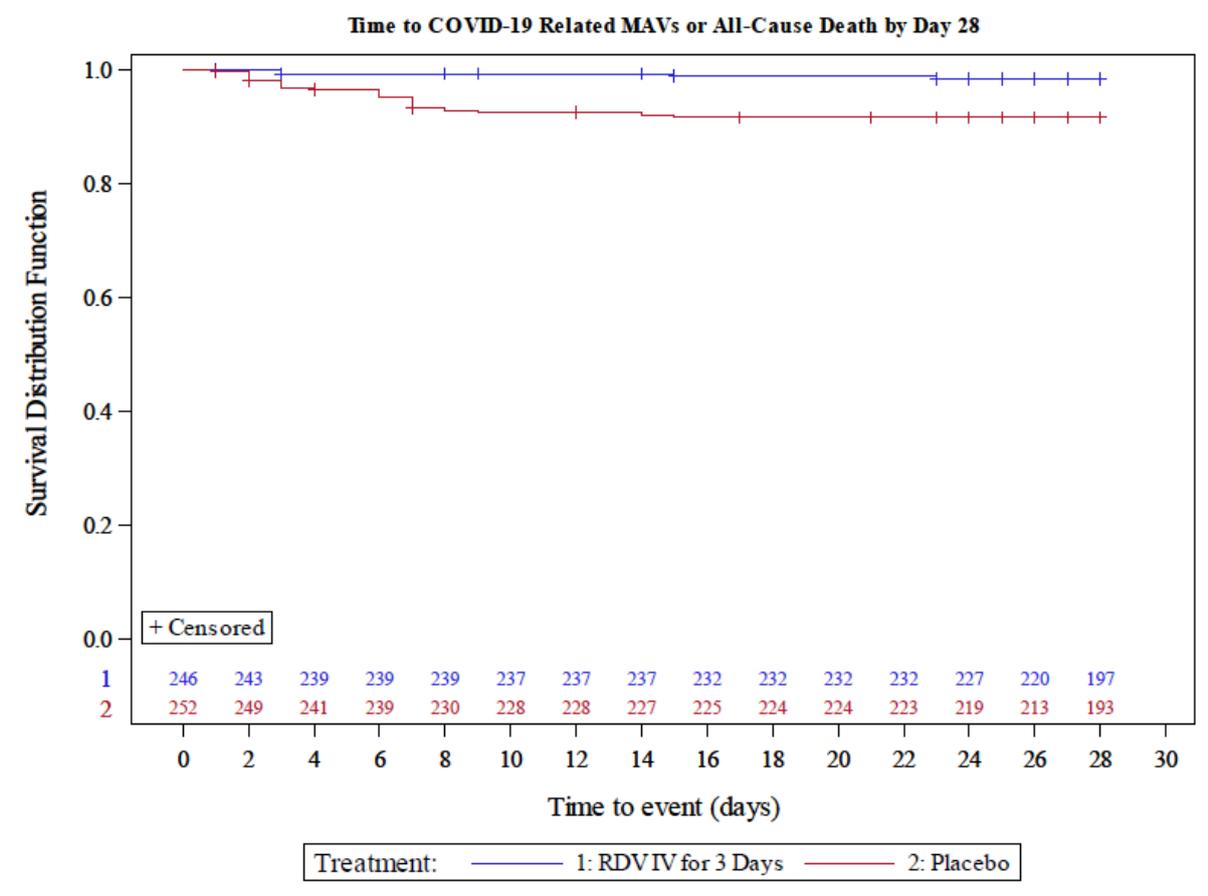


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Arztkontakt aufgrund von COVID-19 (Studie GS9012, RDV-3d vs. Placebo-3d, ITT-Population)

COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, MAV=Arztkontakt, RDV=Remdesivir

Tabelle 4-23: Ergebnisse für klinischer Status (zusätzlicher Sauerstoff, intensivmedizinische Behandlung und mechanische Beatmung) aus RCT mit dem zbAM (Studie GS9012, FAS)

Endpunkt	RDV-3d		zVT		Behandlungsunterschied RDV-3d vs. zVT
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert ^a
Anteil Patienten, die bis Studienende (Tag 28) zusätzlichen Sauerstoff benötigen	279	1 (0,4)	283	5 (1,8)	POR: 0,26 [0,05; 1,32]; 0,1046 0,36 [0,07; 1,76]; 0,2048 0,34 [0,07; 1,78]; 0,2015 -0,01 [-0,03; 0,00]; 0,1049
Anteil Patienten, die bis Studienende (Tag 28) eine intensivmedizinische Behandlung benötigen	279	3 (1,1)	283	3 (1,1)	1,04 [0,21; 5,06]; 0,9637 1,04 [0,21; 5,23]; 0,9639 0,00 [-0,02; 0,02]; 0,9640
Anteil Patienten, die bis Studienende (Tag 28) eine mechanische Beatmung benötigen	279	0 (0,0)	283	1 (0,4)	POR: 0,14 [0,00; 6,92]; 0,3208 0,35 [0,01; 8,50]; 0,5203 0,35 [0,01; 8,67]; 0,5194 0,00 [-0,01; 0,00]; 0,3215

a: RR, OR und RD geschätzt mit der Mantel-Haenszel-Methode. 95% KI und p-Werte wurden unter Verwendung der Normalapproximation (Wald-Test) berechnet. Stratifikationsfaktoren: Bewohner einer Pflegeeinrichtung (ja vs. nein), Alter (<60 vs. ≥60 Jahre) und Region (USA vs. Nicht-USA).

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

Bis Studienende der Studie GS9012 mussten zwei (1%) Patienten im RDV-3d-Arm und 15 (5%) Patienten im zVT-Arm aufgrund von COVID-19 hospitalisiert werden. Fünf (2%) RDV-3d-Patienten und 18 (6%) Placebo-Patienten mussten bis Studienende aus jeglichen Ursachen hospitalisiert werden. In allen Endpunkten zur Hospitalisierung besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von RDV-3d (Zeit bis zur Hospitalisierung aus jeglichen Ursachen bis Studienende: HR [95%-KI]: 0,28 [0,10; 0,75]; p=0,0116; Zeit bis zur Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 bis Studienende: HR [95%-KI]: 0,13 [0,03; 0,59]; p=0,0076). Aufgrund der geringen Ereigniszahlen kann das HR auch als RR interpretiert werden.

Vier (2%) Patienten im RDV-3d-Arm und 20 (8%) Patienten im Placebo-Arm hatten aufgrund von COVID-19 bis Studienende mindestens einen Arztkontakt. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von RDV-3d (HR [95%-KI]: 0,19 [0,07; 0,56]; 0,0024).

Ein (0%) Patient im RDV-3d-Arm und fünf (2%) Patienten im Placebo-Arm benötigten bis Studienende zusätzlichen Sauerstoff. Jeweils 3 (1%) Patienten im RDV-3d- sowie im Placebo-Arm benötigten bis Studienende intensivmedizinische Behandlung. Kein Patient im RDV-3d-Arm und ein (0%) der Patient im Placebo-Arm benötigten eine mechanische Beatmung. Für

alle drei Endpunkte zeigt sich kein signifikanter Behandlungsunterschied (zusätzlicher Sauerstoff: POR [95%-KI]: 0,26 [0,05; 1,32]; $p=0,1046$; intensivmedizinische Behandlung: RR [95%-KI]: 1,04 [0,21; 5,06]; $p=0,9637$; mechanische Beatmung: POR [95%-KI]: 0,14 [0,00; 6,92]; $p=0,3208$).

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.

Es konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden, da nur eine relevante Studie im Anwendungsgebiet identifiziert wurde.

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 Studie GS9012 wurde in Dänemark, Spanien, UK und in erster Linie in den USA durchgeführt, also in westlichen Industrienationen mit hochentwickelten Gesundheitssystemen, der Zugang zu Behandlungen sowie ärztlicher und stationärer Versorgung ist vergleichbar zu Deutschland.

In der Studie GS9012 sind keine formalen Kriterien vorgegeben, nach denen die Hospitalisierung eines COVID-19-Patienten erfolgen soll, dies lag im Ermessen des Prüfarztes. Der Großteil der Patienten wurde in den USA eingeschlossen (RDV-3d: 95%, Placebo: 94%), in der dort geltenden National Institutes of Health (NIH)-Leitlinie (Stand 5. Januar 2022) werden explizit keine festen Kriterien für die Hospitalisierung der COVID-19 Patienten festgelegt [38]. Auch in der deutschen S3-Leitlinie sind keine fixen Kriterien gelistet, die Indikation zur Krankenhausaufnahme von COVID-19 Patienten soll nach klinischen Kriterien durch einen Arzt erfolgen, insbesondere unter Berücksichtigung von Alter, Komorbiditäten, Atemfrequenz und SaO_2 [18]. Die Vorgabe solcher Kriterien ist per se auch nicht sinnvoll, da es sich um eine individuelle Entscheidung zur bestmöglichen Versorgung des Patienten handelt.

In der deutschen S3-Leitlinie finden sich hingegen folgende Kriterien zur Aufnahme von COVID-19-Patienten auf die Intensivstation: Hypoxämie $\text{SpO}_2 < 90\%$ (unter 2-4 L Sauerstoff/min bei nicht vorbestehender Therapie) und Dyspnoe sowie Atemfrequenz $> 25-30/\text{min}$, in der US-amerikanischen NIH-Leitlinie sind keine fixen Kriterien gegeben.

Gemäß deutscher S3-Leitlinie sollte eine adäquate Oxygenierung von $\text{SpO}_2 \geq 92\%$ erreicht werden [18]. Die US-amerikanische NIH-Leitlinie sieht eine optimale Oxygenierung von SpO_2 zwischen 92% und 96% für Erwachsene mit COVID-19 als sinnvoll an [38]; es kann also davon ausgegangen werden, dass die Gabe von zusätzlichem Sauerstoff für die Studienpopulation

nach den gleichen Kriterien erfolgte wie für die Patienten im deutschen Versorgungsalltag empfohlen.

Gleiches gilt auch hinsichtlich der mechanischen Beatmung. In den Studien, auf die sich die US-amerikanische NIH-Leitlinie bei ihren Empfehlungen für Intubation und mechanische Beatmung bezieht, wiesen die Patienten ein $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Verhältnis zwischen 100 und 200 mmHg, von <100 mmHg bzw. von <150 mmHg auf [38]. Gemäß deutscher S3-Leitlinie kann eine Intubation und mechanische Beatmung u. a. bei Patienten mit einem $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 <150$ mmHg erwogen werden, bei einem $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 <100$ mmHg sollten Intubation und invasive Beatmung im Regelfall erfolgen [18]. Somit ergeben sich auch bezüglich der mechanischen Beatmung keine bedeutsamen Unterschiede zwischen dem US-amerikanischen Versorgungskontext, in dem der Großteil der Studienpopulation behandelt wurde, und dem deutschen Versorgungskontext.

In der Gesamtschau ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse zum klinischen Status auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

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 4-24: Operationalisierung von UE

Studie	Operationalisierung
GS9012	<p>Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis im Zeitraum zwischen der ersten und letzten Behandlungsdosis + 30 Tage.</p> <p>Folgende Ereignisse sind relevant:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SUE • Schwere UE (definiert als UE Grad ≥ 3) • Therapieabbrüche aufgrund von UE • Häufige UE getrennt nach SOC und PT: <ul style="list-style-type: none"> ○ UE getrennt nach SOC und PT, die bei ≥ 10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind ○ SUE getrennt nach SOC und PT, die bei ≥ 10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind ○ Schwere UE (Grad ≥ 3) getrennt nach SOC und PT, die bei ≥ 10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind • Gesamtrate UE, SUE und schwere UE (Grad ≥ 3) unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse^a <p>Ergänzend werden außerdem folgende Ereignisse berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate UE • Nicht schwere UE (definiert als UE Grad < 3) • Erkrankungsbezogene UE^a • Therapieabbrüche aufgrund von UE getrennt nach SOC und PT
<p>a: Erkrankungsbezogene Ereignisse wurden definiert als PT Ageusie, PT Hypogeusia, PT Geschmacksstörung, PT Anosmie, PT Hyposmie, PT Fieber, PT Husten, PT Husten mit Auswurf, PT Hustensyndrom der oberen Atemwege, PT akute Sinusitis, PT Sinusitis, PT Sinusitis viral, PT Sinus Sekretstauung, PT Nasopharyngitis, PT Pharyngitis, PT Virale Pharyngitis, PT Virusschnupfen, PT Rhinitis, PT Rhinorrhoe, PT Nasenverstopfung, PT Akutes Atemnotsyndrom, PT Akute respiratorische Insuffizienz, PT Alveoläre Lungenerkrankung, PT Dyspnoe, PT Hypoxie, PT Lungeninfiltration, PT Atemstörung, PT Respiratorische Insuffizienz, PT Infektion der oberen Atemwege, PT Virale Infektion der oberen Atemwege, PT Kongestion der oberen Atemwege, PT Infektion der unteren Atemwege, PT Virusinfektion der unteren Luftwege, PT Kongestion der unteren Atemwege, PT Atemwegsinfektion, PT Virusinfektion der Atemwege, PT Nasenwegkongestion, PT Pneumonie, PT Virale Pneumonie, PT COVID-19, PT COVID-19-Lungenentzündung, PT Asymptomatische COVID-19-Infektion, PT Post-akutes COVID-19-Syndrom, PT SARS-CoV-2-Träger, PT SARS-CoV-2-Sepsis, PT SARS-CoV-2-Virämie.</p> <p>CoV=Coronavirus, COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, PT=Preferred Term, RDV=Remdesivir, SARS=Severe Acute Respiratory Syndrome, SOC=System Organ Class, SUE=Schweres unerwünschtes Ereignis, UE=Unerwünschtes Ereignis</p>	

Entsprechend der Progression der COVID-19 wurden bei der Erfassung der UE ein erheblicher Anteil von erkrankungsbezogenen Ereignissen miterfasst, die nicht primär das Nebenwirkungsprofil, sondern die Wirksamkeit von RDV widerspiegeln. Diese wurden bei der Bewertung des Verträglichkeitsprofils adäquat berücksichtigt. Die Symptomatik der COVID-19 variiert sehr stark und reicht von pulmonalen Erkrankungen über neurologische Symptome und Erkrankungen, gastrointestinale Symptome bis hin zu Herz-Kreislauf-Symptomen und dermatologischen Manifestationen auch bei milden bis moderaten Verläufen. Das RKI zählt zu den am häufigsten erfassten Symptomen Husten (bei 42% allen COVID-19-Fällen mit erfassten Symptomen in Deutschland), Fieber (26%), Schnupfen (31%) und Störung

des Geruchs- und/oder Geschmackssinns (19%) [20]. Um diese häufigen Symptome abzubilden, werden erkrankungsbezogene UE definiert als PT Ageusie, PT Hypogeusia, PT Geschmacksstörung, PT Anosmie, PT Hyposmie, PT Fieber, PT Husten, PT Husten mit Auswurf, PT Hustensyndrom der oberen Atemwege, PT akute Sinusitis, PT Sinusitis, PT Sinusitis viral, PT Sinus Sekretstauung, PT Nasopharyngitis, PT Pharyngitis, PT Virale Pharyngitis, PT Virusschnupfen, PT Rhinitis, PT Rhinorrhoe und PT Nasenverstopfung. Die COVID-19 manifestiert sich in erster Linie in den Atemwegen, vor allem in der zweiten Krankheitswoche kann sich eine Pneumonie entwickeln. Um diese pulmonalen Symptome berücksichtigen zu können, werden auch die PT Akutes Atemnotsyndrom, PT Akute respiratorische Insuffizienz, PT Alveoläre Lungenerkrankung, PT Dyspnoe, PT Hypoxie, PT Lungeninfiltration, PT Atemstörung, PT Respiratorische Insuffizienz, PT Infektion der oberen Atemwege, PT Virale Infektion der oberen Atemwege, PT Kongestion der oberen Atemwege, PT Infektion der unteren Atemwege, PT Virusinfektion der unteren Luftwege, PT Kongestion der unteren Atemwege, PT Atemwegsinfektion, PT Virusinfektion der Atemwege, PT Atemwegkongestion, PT Pneumonie und PT Virale Pneumonie als erkrankungsbezogen definiert. Ebenfalls erkrankungsbezogene UE sind Ereignisse, die in direktem Zusammenhang mit der COVID-19 dokumentiert wurden, hierzu zählen die PT COVID-19, PT COVID-19-Lungenentzündung, PT Asymptomatische COVID-19-Infektion, PT Post-akutes COVID-19-Syndrom, PT SARS-CoV-2-Träger, PT SARS-CoV-2-Sepsis und PT SARS-CoV-2-Virämie.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. 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-F.

Tabelle 4-25: 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
GS9012	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT=Intention-to-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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 deshalb 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 4-26: Ergebnisse für UE aus RCT mit dem zbAM (Studie GS9012, SAS)

Endpunkt	RDV-3d		zVT		Behandlungsunterschied RDV-3d vs. zVT
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert
Ergänzend: Gesamtrate UE	279	118 (42,3)	283	131 (46,3)	0,91 [0,76; 1,10]; 0,3410 0,85 [0,61; 1,19]; 0,3405 -0,04 [-0,12; 0,04]; 0,3399
Gesamtrate UE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse ^a	279	105 (37,6)	283	112 (39,6)	0,95 [0,77; 1,17]; 0,6366 0,92 [0,66; 1,29]; 0,6365 -0,02 [-0,10; 0,06]; 0,6363
Ergänzend: Erkrankungsbezogene UE	279	40 (14,3)	283	60 (21,2)	0,68 [0,47; 0,97]; 0,0353 0,62 [0,40; 0,97]; 0,0343 -0,07 [-0,13; -0,01]; 0,0325
SUE	279	5 (1,8)	283	19 (6,7)	0,27 [0,10; 0,70]; 0,0077 0,25 [0,09; 0,69]; 0,0071 -0,05 [-0,08; -0,02]; 0,0035
Gesamtrate SUE unter Ausschluss erkrankungs- bezogener Ereignisse ^a	279	3 (1,1)	283	6 (2,1)	0,51 [0,13; 2,01]; 0,3335 0,50 [0,12; 2,03]; 0,3330 -0,01 [-0,03; 0,01]; 0,3223
Schwere UE (Grad ≥ 3)	279	10 (3,6)	283	20 (7,1)	0,51 [0,24; 1,06]; 0,0725 0,49 [0,22; 1,06]; 0,0713 -0,03 [-0,07; 0,00]; 0,0649
Gesamtrate schwere UE (Grad ≥ 3) unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse ^a	279	8 (2,9)	283	6 (2,1)	1,35 [0,48; 3,85]; 0,5714 1,36 [0,47; 3,98]; 0,5713 0,01 [-0,02; 0,03]; 0,5701
Ergänzend: Nicht schwere UE (Grad < 3)	279	115 (41,2)	283	125 (44,2)	0,93 [0,77; 1,13]; 0,4799 0,89 [0,63; 1,24]; 0,4796 -0,03 [-0,11; 0,05]; 0,4793
Therapieabbrüche aufgrund von UE	279	2 (0,7)	283	5 (1,8)	POR: 0,43 [0,10; 1,89]; 0,2622 0,41 [0,08; 2,07]; 0,2785 0,40 [0,08; 2,09]; 0,2778 -0,01 [-0,03; 0,01]; 0,2599

Endpunkt	RDV-3d		zVT		Behandlungsunterschied RDV-3d vs. zVT
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert
<p>a: Erkrankungsbezogene Ereignisse wurden definiert als PT Ageusie, PT Hypogeusia, PT Geschmacksstörung, PT Anosmie, PT Hyposmie, PT Fieber, PT Husten, PT Husten mit Auswurf, PT Hustensyndrom der oberen Atemwege, PT akute Sinusitis, PT Sinusitis, PT Sinusitis viral, PT Sinus Sekretstauung, PT Nasopharyngitis, PT Pharyngitis, PT Virale Pharyngitis, PT Virusschnupfen, PT Rhinitis, PT Rhinorrhoe, PT Nasenverstopfung, PT Akutes Atemnotsyndrom, PT Akute respiratorische Insuffizienz, PT Alveoläre Lungenerkrankung, PT Dyspnoe, PT Hypoxie, PT Lungeninfiltration, PT Atemstörung, PT Respiratorische Insuffizienz, PT Infektion der oberen Atemwege, PT Virale Infektion der oberen Atemwege, PT Kongestion der oberen Atemwege, PT Infektion der unteren Atemwege, PT Virusinfektion der unteren Luftwege, PT Kongestion der unteren Atemwege, PT Atemwegsinfektion, PT Virusinfektion der Atemwege, PT Atemwegkongestion, PT Pneumonie, PT Virale Pneumonie, PT COVID-19, PT COVID-19-Lungenentzündung, PT Asymptomatische COVID-19-Infektion, PT Post-akutes COVID-19-Syndrom, PT SARS-CoV-2-Träger, PT SARS-CoV-2-Sepsis, PT SARS-CoV-2-Virämie.</p> <p>CoV=Coronavirus, 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, SARS=Severe Acute Respiratory Syndrome, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE=Unerwünschtes Ereignis, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>					

Tabelle 4-27: Ergebnisse für UE getrennt nach SOC und PT aus RCT mit dem zbAM (Studien GS9012, SAS)

Studie	Endpunkt	RDV-3d		zVT		Behandlungsunterschied RDV-3d vs. zVT
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert
GS9012	SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ^a	279	45 (16,1)	283	36 (12,7)	1,27 [0,84; 1,90]; 0,2517 1,32 [0,82; 2,12]; 0,2510 0,03 [-0,02; 0,09]; 0,2498
	PT Diarrhö ^b	279	11 (3,9)	283	11 (3,9)	1,01 [0,45; 2,30]; 0,9728 1,01 [0,43; 2,38]; 0,9728 0,00 [-0,03; 0,03]; 0,9728
	PT Übelkeit ^b	279	30 (10,8)	283	21 (7,4)	1,45 [0,85; 2,47]; 0,1722 1,50 [0,84; 2,70]; 0,1714 0,03 [-0,01; 0,08]; 0,1689
	SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort ^a	279	30 (10,8)	283	39 (13,8)	0,78 [0,50; 1,22]; 0,2759 0,75 [0,45; 1,25]; 0,2752 -0,03 [-0,08; 0,02]; 0,2732
	PT Ermüdung ^b	279	10 (3,6)	283	11 (3,9)	0,92 [0,40; 2,14]; 0,8500 0,92 [0,38; 2,20]; 0,8500 0,00 [-0,03; 0,03]; 0,8499
	PT Fieber ^c	279	1 (0,4)	283	11 (3,9)	POR: 0,19 [0,06; 0,58]; 0,0038 0,09 [0,01; 0,71]; 0,0220 0,09 [0,01; 0,69]; 0,0209 -0,04 [-0,06; -0,01]; 0,0034

Studie	Endpunkt	RDV-3d		zVT		Behandlungsunterschied RDV-3d vs. zVT
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert
	SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen ^d	279	16 (5,7)	283	28 (9,9)	0,58 [0,32; 1,05]; 0,0708 0,55 [0,29; 1,05]; 0,0696 -0,04 [-0,09; 0,00]; 0,0652
	SOC Untersuchungen ^a	279	4 (1,4)	283	10 (3,5)	0,41 [0,13; 1,28]; 0,1234 0,40 [0,12; 1,28]; 0,1223 -0,02 [-0,05; 0,00]; 0,1084
	SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen ^a	279	9 (3,2)	283	17 (6,0)	0,54 [0,24; 1,18]; 0,1233 0,52 [0,23; 1,19]; 0,1222 -0,03 [-0,06; 0,01]; 0,1150
	SOC Erkrankungen des Nervensystems ^a	279	34 (12,2)	283	38 (13,4)	0,91 [0,59; 1,40]; 0,6600, 0,89 [0,55; 1,47]; 0,6599, -0,01 [-0,07; 0,04]; 0,6597
	PT Kopfschmerzen ^b	279	16 (5,7)	283	17 (6,0)	0,95 [0,49; 1,85]; 0,8908, 0,95 [0,47; 1,92]; 0,8908, 0,00 [-0,04; 0,04]; 0,8908
	PT Schwindelgefühl ^b	279	5 (1,8)	283	10 (3,5)	0,51 [0,18; 1,46]; 0,2097 0,50 [0,17; 1,48]; 0,2088 -0,02 [-0,04; 0,01]; 0,1986
	SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums ^a	279	34 (12,2)	283	40 (14,1)	0,86 [0,56; 1,32]; 0,4953 0,84 [0,52; 1,38]; 0,4951 -0,02 [-0,08; 0,04]; 0,4944
	PT Dyspnoe ^c	279	7 (2,5)	283	15 (5,3)	0,47 [0,20; 1,14]; 0,0964 0,46 [0,18; 1,15]; 0,0953 -0,03 [-0,06; 0,00]; 0,0864
	PT Husten ^c	279	10 (3,6)	283	18 (6,4)	0,56 [0,26; 1,20]; 0,1366 0,55 [0,25; 1,21]; 0,1355 -0,03 [-0,06; 0,01]; 0,1289
	SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes ^a	279	16 (5,7)	283	8 (2,8)	2,03 [0,88; 4,66]; 0,0958 2,09 [0,88; 4,97]; 0,0947 0,03 [0,00; 0,06]; 0,0882

a: SOC mit potenziell erkrankungsbezogenen UE

b: PT wird nicht als erkrankungsbezogen definiert, aufgrund der Diversität der Symptomatik von COVID-19 ist ein potenzieller Bezug zur Erkrankung dennoch nicht grundsätzlich auszuschließen

c: PT wird als erkrankungsbezogen definiert und in den Analysen unter Ausschluss erkrankungsbezogener UE dementsprechend nicht berücksichtigt.

d: Aufgetretene PT in dieser SOC sind unter anderem die erkrankungsbezogenen UE COVID-19-Pneumonie, Pneumonie, Sinusitis, COVID-19, Rhinitis, virale Pneumonie, Atemwegsinfektion, Infektion der oberen Atemwege und virale Pharyngitis.

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 4-28: Ergebnisse für SUE getrennt nach SOC und PT aus RCT mit dem zbAM (Studie GS9012, SAS)

Studie	Endpunkt	RDV-3d		zVT		Behandlungsunterschied RDV-3d vs. zVT
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert
GS9012	SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen ^a	279	3 (1,1)	283	12 (4,2)	0,25 [0,07; 0,89]; 0,0320 0,25 [0,07; 0,88]; 0,0310 -0,03 [-0,06; -0,01]; 0,0188
	Ergänzend:					
	PT COVID-19-Pneumonie ^b	279	0	283	7 (2,5)	POR: 0,13 [0,03, 0,60]; 0,0083 0,07 [0,00, 1,18]; 0,0647 0,07 [0,00, 1,16]; 0,0631 -0,02 [-0,04, -0,01]; 0,0074
	PT Pneumonie ^b	279	2 (0,7)	283	3 (1,1)	POR: 0,68 [0,12, 3,94]; 0,6651 0,68 [0,11, 4,02]; 0,6669 0,67 [0,11, 4,06]; 0,6668 -0,00 [-0,02, 0,01]; 0,6644
	PT COVID-19 ^b	279	1 (0,4)	283	2 (0,7)	POR: 0,52 [0,05, 5,02]; 0,5714 0,51 [0,05, 5,56]; 0,5785 0,51 [0,05, 5,61]; 0,5783 -0,00 [-0,02, 0,01]; 0,5700
	PT Virale Myokarditis ^c	279	1 (0,4)	283	0	POR: 7,50 [0,15, 377,80]; 0,3139 3,04 [0,12, 74,38]; 0,4950 3,05 [0,12, 75,29]; 0,4948 0,00 [-0,00, 0,01]; 0,3164
<p>a: SOC mit potenziell erkrankungsbezogenen UE</p> <p>b: PT wird als erkrankungsbezogen definiert und in den Analysen unter Ausschluss erkrankungsbezogener UE dementsprechend nicht berücksichtigt</p> <p>c: PT wird nicht als erkrankungsbezogen definiert, aufgrund der Diversität der Symptomatik COVID-19 ist ein potenzieller Bezug zur Erkrankung dennoch nicht grundsätzlich auszuschließen</p> <p>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, UE=Unerwünschtes Ereignis, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>						

Tabelle 4-29: Ergebnisse für schwere UE (Grad ≥ 3) getrennt nach SOC und PT aus RCT mit dem zbAM (Studie GS9012, SAS)

Studie	Endpunkt	RDV-3d		zVT		Behandlungsunterschied RDV-3d vs. zVT
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert
GS9012	SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen ^a	279	4 (1,4)	283	10 (3,5)	0,41 [0,13; 1,28]; 0,1234, 0,40 [0,12; 1,28]; 0,1223, -0,02 [-0,05; 0,00]; 0,1084
	Ergänzend:					
	PT COVID-19-Pneumonie ^b	279	0	283	6 (2,1)	POR: 0,13 [0,03; 0,67]; 0,0146 0,08 [0,00; 1,38]; 0,0817 0,08 [0,00; 1,36]; 0,0802 -0,02 [-0,04; -0,00]; 0,0133
	PT COVID-19 ^b	279	1 (0,4)	283	2 (0,7)	POR: 0,52 [0,05; 5,02]; 0,5714 0,51 [0,05; 5,56]; 0,5785 0,51 [0,05; 5,61]; 0,5783 -0,00 [-0,02; 0,01]; 0,5700
	PT Pneumonie ^b	279	2 (0,7)	283	2 (0,7)	POR: 1,01 [0,14; 7,24]; 0,9886 1,01 [0,14; 7,15]; 0,9886 1,01 [0,14; 7,25]; 0,9886 0,00 [-0,01; 0,01]; 0,9886
	PT Zahninfektion	279	1 (0,4)	283	0	POR: 7,50 [0,15; 377,80]; 0,3139 3,04 [0,12; 74,38]; 0,4950 3,05 [0,12; 75,29]; 0,4948 0,00 [-0,00; 0,01]; 0,3164
	PT Virale Myokarditis ^c	279	1 (0,4)	283	0	POR: 7,50 [0,15; 377,80]; 0,3139 3,04 [0,12; 74,38]; 0,4950 3,05 [0,12; 75,29]; 0,4948 0,00 [-0,00; 0,01]; 0,3164
<p>a: SOC mit potenziell erkrankungsbezogenen UE</p> <p>b: PT wird als erkrankungsbezogen definiert und in den Analysen unter Ausschluss erkrankungsbezogener UE dementsprechend nicht berücksichtigt</p> <p>c: PT wird nicht als erkrankungsbezogen definiert, aufgrund der Diversität der Symptomatik COVID-19 ist ein potenzieller Bezug zur Erkrankung dennoch nicht grundsätzlich auszuschließen</p> <p>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, UE=Unerwünschtes Ereignis, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>						

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund von UE getrennt nach SOC und PT aus RCT mit dem zbAM (Studie GS9012, SAS, ergänzend)

Studie	Endpunkt	RDV-3d		zVT	
		N	n (%)	N	n (%)
GS9012	SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen ^a	279	1 (0,4)	283	4 (1,4)
	PT COVID-19 ^b	279	1 (0,4)	283	1 (0,4)
	PT COVID-19-Pneumonie ^b	279	0	283	2 (0,7)
	PT Pneumonie ^b	279	1 (0,4)	283	1 (0,4)
	SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums ^a	279	1 (0,4)	283	2 (0,7)
	PT Dyspnoe ^b	279	0	283	1 (0,4)
	PT Hypoxie ^b	279	0	283	1 (0,4)
	PT Respiratorische Insuffizienz ^b	279	1 (0,4)	283	0

a: SOC mit potenziell erkrankungsbezogenen UE
b: PT wird als erkrankungsbezogen definiert und in den Analysen unter Ausschluss erkrankungsbezogener UE dementsprechend nicht berücksichtigt
c: PT wird nicht als erkrankungsbezogen definiert, aufgrund der Diversität der Symptomatik COVID-19 ist ein potenzieller Bezug zur Erkrankung dennoch nicht grundsätzlich auszuschließen
COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, d=Tag, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis,
PT=Preferred Term, RDV=Remdesivir, SOC=System Organ Class, UE=Unerwünschtes Ereignis, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Gesamtrate UE und nicht-schwere UE

In der Studie GS9012 zeigt sich für die ergänzend dargestellte Gesamtrate UE kein Unterschied zwischen den Behandlungen RDV-3d und Placebo (RR [95%-KI]: 0,91 [0,76; 1,10]; p=0,3410), auch nicht unter Ausschluss der erkrankungsbezogenen Ereignisse (RR [95%-KI]: 0,95 [0,77; 1,17]; p=0,6366).

Hinsichtlich der ebenfalls ergänzend dargestellten Gesamtrate der nicht schweren UE zeigt sich ebenfalls kein Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,93 [0,77; 1,13]; 0,4799).

Es traten folgende, als patientenrelevant einzustufende UE getrennt nach SOC und PT bei ≥ 10 Patienten in einem Studienarm auf; PT, die als erkrankungsbezogen definiert wurden, sind kursiv gekennzeichnet:

- SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (RDV-3d: 16%, Placebo-3d: 13%)
 - PT Diarrhö (RDV-3d: 4%, Placebo-3d: 4%)
 - PT Übelkeit (RDV-3d: 11%, Placebo-3d: 7%)

- SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (RDV-3d: 11%, Placebo-3d: 14%)
 - PT Ermüdung (RDV-3d: 4%, Placebo-3d: 4%)
 - *PT Fieber (RDV-3d: 0%, Placebo-3d: 4%)*
- SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (RDV-3d: 6%, Placebo-3d: 10%; aufgetretene PT in dieser SOC sind unter anderem die erkrankungsbezogenen UE COVID-19-Pneumonie, Pneumonie, Sinusitis, COVID-19, Rhinitis, virale Pneumonie, Atemwegsinfektion, Infektion der oberen Atemwege und virale Pharyngitis)
- SOC Untersuchungen (RDV-3d: 1%, Placebo-3d: 4%)
- SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (RDV-3d: 3%, Placebo-3d: 6%)
- SOC Erkrankungen des Nervensystems (RDV-3d: 12%, Placebo-3d: 13%)
 - PT Kopfschmerzen (RDV-3d: 6%, Placebo-3d: 6%)
 - PT Schwindelgefühl (RDV-3d: 2%, Placebo-3d: 4%)
- SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (RDV-3d: 12%, Placebo-3d: 14%)
 - *PT Dyspnoe (RDV-3d: 3%, Placebo-3d: 5%)*
 - *PT Husten (RDV-3d: 4%, Placebo-3d: 6%)*
- SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (RDV-3d: 6%, Placebo-3d: 3%)

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von RDV-3d für UE mit dem PT Fieber (RDV-3d vs. zVT: POR [95%-KI]: 0,19 [0,06, 0,58]; 0,0038). Hierbei handelt es sich um ein häufiges Symptom einer COVID-19 und der Behandlungsunterschied zugunsten von RDV spiegelt nicht primär das Nebenwirkungsprofil, sondern die Wirksamkeit von RDV wider.

Auch die anderen häufigen PT sind (potenziell) erkrankungsbezogen; für kein weiteres Ereignis zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

SUE

In der Studie GS9012 trat bei fünf (2%) RDV-3d-Patienten und 19 (7%) Placebo-Patienten mindestens ein SUE auf, hier ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten RDV-3d (RR [95%-KI]: 0,27 [0,10; 0,70]; $p=0,0077$). Bei Betrachtung der Gesamtrate SUE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse zeigt sich mit 3 RDV-3d-Patienten (1%) mit Ereignis und 6 Placebo-Patienten (2%) mit Ereignis kein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95%-KI]: 0,51 [0,13; 2,01]; $p=0,3335$). Diese Diskrepanz verdeutlicht nochmals, dass im Rahmen der UE nicht nur die Nebenwirkungen, sondern vielfach auch erkrankungsbezogene Ereignisse erfasst wurden.

In der Studie GS9012 traten SUE aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen bei 1% der RDV-3d-Patienten und bei 4% der Placebo-Patienten auf, hier ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von RDV-3d (RR [95%-KI]: 0,25 [0,07; 0,89]; p=0,0320).

Auch hier ist zu berücksichtigen, dass bei der Erhebung auch eine Vielzahl erkrankungsbezogener Ereignisse miterfasst wurden: So sind die berichteten PT der häufigen SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen COVID-19-Pneumonie, Pneumonie, COVID-19 und virale Myokarditis.

Schwere UE (Grad ≥ 3)

Es trat bei zehn (4%) RDV-3d-Patienten und 20 (7%) Placebo-Patienten mindestens ein schweres UE (Grad ≥ 3) auf, der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,51 [0,24; 1,06]; p=0,0725). Unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse berichteten 8 (3%) der RDV-3d-Patienten und 6 (2%) der Placebo-Patienten über mindestens ein nicht-erkrankungsbezogenes schweres UE (Grad ≥ 3); es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen (RR [95%-KI]: 1,35 [0,48; 3,85]; p=0,5714).

In der Studie GS9012 traten schwere UE (Grad ≥ 3) aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen bei 1% der RDV-3d-Patienten und bei 4% der Placebo-Patienten auf, es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden (RR [95%-KI]: 0,41 [0,13; 1,28]; p=0,1234). Auch hier ist zu berücksichtigen, dass bei der Erhebung auch erkrankungsbezogene Ereignisse miterfasst wurden. So sind die berichteten PT der häufigen SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen in erster Linie die erkrankungsbezogenen Ereignisse COVID-19-Pneumonie, COVID-19, Pneumonie und virale Myokarditis, außerdem berichtete ein Patient eine schwere Zahninfektion.

Therapieabbrüche aufgrund von UE

Die Behandlung brachen zwei (1%) RDV-3d-Patienten und fünf (2%) Placebo-Patienten aufgrund von UE ab, der Unterschied ist statistisch nicht signifikant (POR [95%-KI]: 0,43 [0,10; 1,89]; p=0,2622). Alle UE waren entsprechend der hier zugrunde gelegten Definition erkrankungsbezogen; es gab keinen Therapieabbruch aufgrund von nicht-erkrankungsbezogenen Ereignissen.

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.

Es konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden, da nur eine relevante Studie im Anwendungsgebiet identifiziert wurde.

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

¹⁶ unbesetzt

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.

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.

Tabelle 4-31: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (Studie GS9012)

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	Anzahl an Risikofaktoren für schwere Verläufe	Bewohner einer Pflegeeinrichtung
Mortalität	●	●	●	○	●
Klinischer Status					
Zeit bis zur Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 bis Studienende (Tag 28)	●	●	●	○	●
Zeit bis zur Hospitalisierung aus jeglichen Ursachen bis Studienende (Tag 28)	○	○	○	○	○
Zeit bis zum Arztkontakt aufgrund von COVID-19 bis Studienende (Tag 28)	○	○	○	○	○
Anteil Patienten, die bis Studienende (Tag 28) zusätzlichen Sauerstoff benötigen	○	○	○	○	○
Anteil Patienten, die bis Studienende (Tag 28) eine intensivmedizinische Behandlung benötigen	○	○	○	○	○
Anteil Patienten, die bis Studienende (Tag 28) eine mechanische Beatmung benötigen	○	○	○	○	○
UE ^a	○	○	○	○	○
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse für den kombinierten Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod aus jeglichen Ursachen bis Tag 28, ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse.</p> <p>a: Es werden die Unterendpunkte SUE, schwere UE, Therapieabbrüche aufgrund von UE sowie UE, SUE und schwere UE getrennt nach SOC und PT, bei denen ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vorliegt, betrachtet; außerdem die Unterendpunkte Gesamtrate UE, SUE und schwere UE (Grad ≥ 3) unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse.</p> <p>COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, PT=Preferred Term, SOC=System Organ Class, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE=Unerwünschtes Ereignis</p>					

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 und Überlebenszeiten 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 ($p < 0,05$) sind, zusammenfassend beschrieben und die Ergebnisse detailliert tabellarisch dargestellt. Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) werden ergänzend in Anhang 4-G berichtet; diese Analysen haben keine Auswirkung auf das Gesamtfazit.

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 grundsätzlich der präspezifizierte Cut-off verwendet. Da in der Studie GS9012 lediglich 8 Patienten < 18 Jahre eingeschlossen wurden, werden die Subgruppen < 18 Jahre und ≥ 18 bis < 60 Jahre gepoolt, es ergeben sich somit die Subgruppen < 60 vs. ≥ 60 Jahre.

Abstammung, Länder/Region: Für die Subgruppenanalysen nach Ländern lautet die präspezifizierte Kategorisierung USA vs. Nicht-USA. Da die Studie in den USA, Dänemark, Spanien und UK durchgeführt wurde, entspricht das der Kategorisierung Europa vs. Nicht-Europa. Auf die Darstellung der in der Studie GS9012 präspezifizierten Subgruppe Abstammung wird verzichtet, da diese Betrachtung durch die Subgruppenanalyse nach Länder/Region abgedeckt ist.

Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf: Bestimmte Komorbiditäten (z. B. Lungenerkrankungen, kardio- oder zerebrovaskuläre Erkrankungen, Übergewicht) wurden als Risikofaktoren für einen schweren Verlauf der Erkrankung identifiziert [20]. Da ein schwerer COVID-19-Verlauf häufig mit der Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung einhergeht, die mit einem erhöhten Risiko für schwere Folgeschäden und/oder dem Tod assoziiert ist, wurde die Anzahl an Risikofaktoren zu Baseline (0 vs. 1 vs. ≥ 2) als relevant für den weiteren Verlauf der Erkrankung eingeschätzt.

In der Studie GS9012 war des Weiteren die Subgruppe **Bewohner einer Pflegeeinrichtung** für den primären Endpunkt präspezifiziert. Lediglich 8 (3%) RDV-3d-Patienten und 7 (3%) Placebo-3d-Patienten waren Bewohner einer Pflegeeinrichtung. Da es sich hierbei jedoch um eine präspezifizierte Subgruppe und Stratifizierungsvariable bei der Randomisierung gehandelt hat, wird diese Subgruppe im Rahmen der Subgruppenanalysen weiter untersucht.

Ebenfalls präspezifiziert in der Studie GS9012 war die Subgruppe **Häufige COVID-19-Symptome zu Baseline**. Für diese Subgruppenanalyse wurden folgende Kategorien abgefragt (jeweils ja vs. nein): verstopfte oder laufende Nase, Halsschmerzen, Kurzatmigkeit oder Atemnot, Husten, niedrige Energie oder Müdigkeit, Muskel- oder Körperschmerzen, Kopfschmerzen, Schüttelfrost oder Zittern, Gefühl von Hitze oder Fieber, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Geruchsverlust und Geschmacksverlust. Für die meisten Patienten der Studie GS9012 (RDV-3d: 76%, Placebo: 78%) wurden diese Symptome allerdings vor folgendem Hintergrund nicht erhoben: 126 (22%) Teilnehmer füllten den Fragebogen zum COVID-19-adaptierten Influenza Patient-Reported Outcome (FLU-PRO) Plus-Fragebogen, anhand dessen die Symptome erhoben wurden, vor Beginn der Studienbehandlung an Tag 1 aus, insgesamt

334 (59%) Teilnehmer füllten diesen Fragebogen zu einem beliebigen Zeitpunkt an Tag 1 der Studie aus (dies entweder vor, während oder nach der Studienbehandlung). Gemäß Studienprotokoll war der erste Fragebogen jedoch vor der Verabreichung von RDV am Tag 1 auszufüllen. Es wurde eine Ad-hoc-Analyse durchgeführt, in der alle Fragebogendaten von Tag 1 (vor oder nach der Verabreichung) als Baseline eingeschlossen wurden. Die Ergebnisse für die Zeit bis zur Linderung (mild oder nicht mehr vorhanden) der COVID-19-Symptome werden im finalen CSR, Tabelle req13202, dargestellt. Da eine valide Aussage zu der Subgruppe somit nicht möglich ist, wird auf die weitere Darstellung verzichtet.

Subgruppenanalysen werden für alle in Tabelle 4-31 aufgeführten Endpunkte für die Studie GS9012 durchgeführt, dies ausschließlich für die relevanten Subgruppenkategorisierungen.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-32 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.

Tabelle 4-32: Ergebnis des Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen je Endpunkt (Studie GS9012)

Endpunkt Operationalisierung/ Unterendpunkt	p-Wert des Interaktionstests RDV-3d vs. zVT				
	Alter	Geschlecht	Region	Anzahl an Risikofaktoren für schwere Verläufe	Bewohner in einer Pflegeeinrichtung
Mortalität					
Anteil verstorbener Patienten	n. b. ^a	n. b. ^a	n. b. ^a	n. b. ^a	n. b. ^a
Klinischer Status					
Zeit bis zur Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 bis Studienende (Tag 28)	0,8117	0,7451	0,9920	n. d. ^b	0,9993
Zeit bis zur Hospitalisierung aus jeglichen Ursachen bis Studienende (Tag 28)	0,8232	0,9259	0,9885	n. d. ^b	0,9995
Zeit bis zum Arztkontakt aufgrund von COVID-19 bis Studienende (Tag 28)	0,9907	0,3452	0,9894	n. d. ^b	0,9993
Anteil Patienten, die bis Studienende (Tag 28) zusätzlichen Sauerstoff benötigen	n. d. ^b	n. d. ^b	n. d. ^b	n. d. ^b	n. d. ^b
Anteil Patienten, die bis Studienende (Tag 28) eine intensivmedizinische Behandlung benötigen	n. d. ^b	n. d. ^b	n. d. ^b	n. d. ^b	n. d. ^b
Anteil Patienten, die bis Studienende (Tag 28) eine mechanische Beatmung benötigen	n. d. ^b	n. d. ^b	n. d. ^b	n. d. ^b	n. d. ^b
Unerwünschte Ereignisse					
SUE	0,8942	0,9886	0,4946	n. d. ^b	0,9775
Schwere UE (Grad ≥ 3)	0,4648	0,7137	0,7262	n. d. ^b	0,7119
Therapieabbrüche aufgrund von UE	n. d. ^b	n. d. ^b	n. d. ^b	n. d. ^b	n. d. ^b
UE mit dem PT Fieber	0,7338	n. d. ^b	0,1195	n. d. ^b	0,5694
SUE aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	n. d. ^b	0,3619	0,8286	n. d. ^b	n. d. ^b

Endpunkt Operationalisierung/ Unterendpunkt	p-Wert des Interaktionstests RDV-3d vs. zVT				
	Alter	Geschlecht	Region	Anzahl an Risikofaktoren für schwere Verläufe	Bewohner in einer Pflegeeinrichtung
Gesamtrate UE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse ^c	0,1677	0,1391	0,5147	n. d. ^b	0,8939
Gesamtrate SUE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse ^c	n. d. ^b	n. d. ^b	n. d. ^b	n. d. ^b	n. d. ^b
Gesamtrate schwerer UE (Grad ≥ 3) unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse ^c	n. d. ^b	n. d. ^b	0,3654	n. d. ^b	0,3038

a: In der Studie GS9012 traten keine Todesfälle auf.
b: Weniger als zehn Patienten in jeder Subgruppenkategorie oder weniger als zehn Ereignisse in allen Subgruppenkategorien.
c: Erkrankungsbezogene Ereignisse wurden definiert als PT Ageusia, PT Hypogeusia, PT Geschmacksstörung, PT Anosmie, PT Hyposmie, PT Fieber, PT Husten, PT Husten mit Auswurf, PT Hustensyndrom der oberen Atemwege, PT akute Sinusitis, PT Sinusitis, PT Sinusitis viral, PT Sinus Sekretstauung, PT Nasopharyngitis, PT Pharyngitis, PT Virale Pharyngitis, PT Virusschnupfen, PT Rhinitis, PT Rhinorrhoe, PT Nasenverstopfung, PT Akutes Atemnotsyndrom, PT Akute respiratorische Insuffizienz, PT Alveoläre Lungenerkrankung, PT Dyspnoe, PT Hypoxie, PT Lungeninfiltration, PT Atemstörung, PT Respiratorische Insuffizienz, PT Infektion der oberen Atemwege, PT Virale Infektion der oberen Atemwege, PT Kongestion der oberen Atemwege, PT Infektion der unteren Atemwege, PT Virusinfektion der unteren Luftwege, PT Kongestion der unteren Atemwege, PT Atemwegsinfektion, PT Virusinfektion der Atemwege, PT Atemwegkongestion, PT Pneumonie, PT Virale Pneumonie, PT COVID-19, PT COVID-19-Lungenentzündung, PT Asymptomatische COVID-19-Infektion, PT Post-akutes COVID-19-Syndrom, PT SARS-CoV-2-Träger, PT SARS-CoV-2-Sepsis, PT SARS-CoV-2-Virämie.

Fett gedruckte p-Werte zeigen eine statistisch signifikante Interaktion zum Niveau $\alpha=0,05$ an.

CoV=Coronavirus, COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, d=Tag, n. b.=Nicht berechenbar, n. d.=Nicht dargestellt, PT=Preferred Term, RDV=Remdesivir, SARS=Severe Acute Respiratory Syndrome, SOC=System Organ Class, 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.

Zur Studie GS9012 liegen keine statistisch signifikanten Effektmodifikationen vor; Subgruppenanalysen mit nicht-signifikantem Interaktionstest sind nicht fazitrelevant und werden demnach nicht weiter beschrieben. Eine tabellarische Darstellung aller Subgruppenanalysen kann Anhang 4-G entnommen werden.

Es konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden, da nur eine relevante Studie im Anwendungsgebiet identifiziert wurde.

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).

GS9012

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

Quellen:

- Studienbericht [37]
- Registereinträge [34-36]
- Zusatzdokumente [39]

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 4-33: 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 4-34: 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 4-35: 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-F. 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-F.

Tabelle 4-36: 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 4-37: 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-F. 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-F.

Tabelle 4-38: 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 4-39: 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 4-40: 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-F. 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-F.

Tabelle 4-41: 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

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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 4-42: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – 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 4-43: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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.

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 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.

Nicht zutreffend.

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).

Nicht zutreffend.

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).

Für die Bewertung des Zusatznutzens von RDV gegenüber der zVT Therapie nach ärztlicher Maßgabe wurde eine RCT des pU (GS9012) mit dem zbAM eingeschlossen. Die Studie GS9012 entspricht aufgrund ihres randomisierten, kontrollierten Designs der Evidenzstufe Ib. Sie wurde verblindet durchgeführt, es gibt keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte und ist somit niedrig verzerrt.

Die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte sind valide und patientenrelevant und wurden auch von der EMA als solche anerkannt. Sie wurden adäquat unter Verwendung des ITT-Prinzips ausgewertet, auch hier ergeben sich keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte, sodass auch auf Endpunktebene das Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Unter Berücksichtigung der hohen Qualität der Studie, die der Evidenzstufe 1b entspricht, des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene sowie der validen Endpunkte kann auf Basis der Studie GS9012 ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

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 [40].

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 [41, 42]. Auch in Deutschland ist COVID-19 seit dem 27. Januar 2020 präsent und fast zwei Jahre später schätzt das RKI die Gefährdung der Gesundheit durch COVID-19 für die nicht geimpfte Bevölkerung in Deutschland insgesamt als sehr hoch, für die Gruppen der Genesenen und Geimpften (Grundimmunisierung) als hoch und für die Gruppe der Geimpften mit Auffrischungsimpfung als moderat ein. Diese Einschätzung kann sich kurzfristig durch neue Erkenntnisse ändern. Die 7-Tage-Inzidenzen sind derzeit in allen Altersgruppen immer noch sehr hoch. Im Vergleich zum gleichen Zeitraum des Vorjahres sind die Fallzahlen deutlich höher. Bedingt werden die hohen Fallzahlen insbesondere durch mehr Kontakte in Innenräumen, besonders auch bei Großveranstaltungen [28]. Die Zahl der Todesfälle ist weiterhin sehr hoch und auch die Zahl schwerer COVID-19-Fälle, die im Krankenhaus und gegebenenfalls auch intensivmedizinisch behandelt werden müssen. Die aktuelle Entwicklung wird als sehr besorgniserregend angesehen und es wird befürchtet, dass es bei weiterer Verbreitung der Omikron-Variante in Deutschland wieder zu einem erneuten Anstieg schwerer Erkrankungen und von Todesfällen kommen wird (schon aufgrund des erwarteten massiven Anstiegs der Fallzahlen) und die deutschlandweit verfügbaren intensivmedizinischen Behandlungskapazitäten überschritten werden [28].

Der Großteil der COVID-19-Fälle ist von milder bis moderater Ausprägung, 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 [3]. Patienten mit einer COVID-19-assoziierten Pneumonie leiden bereits zu Beginn der Erkrankung an einer Vielzahl belastender Symptome [15-17] 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%) [26]. Eine Vermeidung der klinischen Progression ist höchst relevant und somit wichtigstes Therapieziel im vorliegenden Anwendungsgebiet.

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, als auch bei einem frühzeitigen Einsatz hinsichtlich der Vermeidung einer Krankheitsprogression hin zu schweren Verläufen mit schlechter Prognose, ausgeprägten Folgeschäden und erhöhter Mortalität.

Die Zulassung der monoklonalen Antikörper für das vorliegende Anwendungsgebiet besteht erst seit dem 12. November und 17. Dezember 2021, entsprechend liegt noch keine Nutzenbewertung durch den G-BA vor. Für die Wirkstoffe Molnupiravir und Nirmatrelvir/Ritonavir liegen ungeachtet der noch nicht vorliegenden Zulassung für die Mitgliedsstaaten Empfehlungen der EMA zu ihrem Einsatz bei COVID-19 vor [7, 8]. Diese Therapien werden in der relevanten Patientenpopulation als noch nicht ausreichend im Versorgungsalltag etabliert angesehen und für die vorliegende Nutzenbewertung nicht als zVT herangezogen; dies entspricht dem Vorgehen des G-BA bei neuen Produkten, deren patientenrelevanter Nutzen erst kürzlich oder noch nicht bewertet wurde [9]. Auch in den für den deutschen Versorgungskontext relevanten Leitlinien findet sich keine bevorzugte Empfehlung für den Einsatz monoklonaler Antikörper (oder anderer Substanzen), die deren Festlegung als zVT rechtfertigen könnten – ganz im Gegenteil finden sich in den Leitlinien Empfehlungen für unterschiedliche Substanzklassen, respektive unterschiedliche Wirkansätze, so dass die Therapie patientenindividuell, also entsprechend der Maßgabe des Arztes durchgeführt werden sollte. Weitere Therapien, die primär zum Einsatz kommen, sind rein supportive Maßnahmen (z. B. Flüssigkeitstherapie, Thromboseprophylaxe oder auch eine therapeutische Antikoagulation unter Berücksichtigung des möglichen Blutungsrisikos, Berücksichtigung von Komorbiditäten) [3].

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum Zusatznutzen von RDV gegenüber der zVT Therapie nach ärztlicher Maßgabe für alle relevanten Endpunkte beschrieben, der Nutzenbewertung wird die randomisierte, verblindete Studie GS9012 zu Grunde gelegt.

Mortalität

In der Studie GS9012 verstarben bis Tag 28 keine Patienten, weder im RDV-3d- noch im Placebo-Arm. Ein Zusatznutzen von RDV kann daher für den Endpunkt nicht belegt werden.

Klinischer Status

Das wichtigste Therapieziel im zugrunde liegenden Anwendungsgebiet besteht darin, das Fortschreiten der Erkrankung und schwere Verlaufsformen, die mit schwerer Symptomatik, der Notwendigkeit invasiver Beatmung und deren potenziell schweren Langzeitfolgen sowie erhöhter Mortalität einhergehen können, zu vermeiden. Als direkt antiviral wirksame Substanz verhindert RDV die Replikation des Virus und infolgedessen die ursächlich durch das Virus ausgelöste Symptomatik und konsekutiv die systemische Hyperinflammation und deren klinische Manifestationen. Insbesondere für die in diesem Dossier untersuchte Population der Patienten mit COVID-19, bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf der

Erkrankung besteht, kommt der Vermeidung des Fortschreitens der Erkrankung besondere Bedeutung zu.

Tabelle 4-44: Ausmaß des Zusatznutzens von RDV gegenüber der zVT für die Endpunkte zum klinischen Status

Endpunkt	Behandlungsunterschied RDV-3d vs. zVT	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Ergänzend: Zeit bis zur Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 bis Tag 14	HR [95%-KI], p-Wert ^a : 0,13 [0,03; 0,59]; 0,0076	-
Zeit bis zur Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 bis Studienende (Tag 28)	HR [95%-KI], p-Wert ^a : 0,13 [0,03; 0,59]; 0,0076	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zur Hospitalisierung aus jeglichen Ursachen bis Studienende (Tag 28)	HR [95%-KI], p-Wert ^a : 0,28 [0,10; 0,75]; 0,0116	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Ergänzend: Zeit bis zum Arztkontakt aufgrund von COVID-19 bis Tag 14	HR [95%-KI], p-Wert ^a : 0,10 [0,02; 0,43]; 0,0019	-
Zeit bis zum Arztkontakt aufgrund von COVID-19 bis Studienende (Tag 28)	HR [95%-KI], p-Wert ^a : 0,19 [0,07; 0,56]; 0,0024	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Anteil Patienten, die bis Studienende (Tag 28) zusätzlichen Sauerstoff benötigen	POR [95%-KI], p-Wert: 0,26 [0,05; 1,32]; 0,1046	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
Anteil Patienten, die bis Studienende (Tag 28) eine intensivmedizinische Behandlung benötigen	RR [95%-KI], p-Wert: 1,04 [0,21; 5,06]; 0,9637	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
Anteil Patienten, die bis Studienende (Tag 28) eine mechanische Beatmung benötigen	POR [95%-KI], p-Wert: 0,14 [0,00; 6,92]; 0,3208	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
Ergänzend: Erkrankungsbezogene UE	RR [95%-KI], p-Wert: 0,68 [0,47; 0,97]; 0,0353	-

a: HR mit 95%-Wald-KI und p-Wert, geschätzt anhand des Cox-Regressionsmodells mit der Behandlung als Kovariate.
Stratifikationsfaktoren: Bewohner Pflegeeinrichtung (ja vs. nein), Alter (<60 vs. ≥60 Jahre) und Region (USA vs. Nicht-USA).
COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, d=Tag, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, POR=Peto Odds Ratio, RDV=Remdesivir,
RR=Relatives Risiko, USA=Vereinigte Staaten von Amerika, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für den Endpunkt Anteil Patienten, die bis Studienende (Tag 28) zusätzlichen Sauerstoff benötigen, der die Progression in einen schweren Verlauf zeigt, zeigte sich zwar kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied, jedoch ein deutlicher numerischer Vorteil zugunsten von RDV. Bei den beiden Endpunkten, die eine Progression in einen kritischen Verlauf

widerspiegeln, nämlich dem Anteil Patienten, die bis Studienende (Tag 28) eine intensivmedizinische Behandlung benötigen und dem Anteil Patienten, die bis Studienende (Tag 28) eine mechanische Beatmung benötigen, zeigten sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede. Bei der Bewertung dieser Ergebnisse ist dabei vor allem zu berücksichtigen, dass die in die Studie eingeschlossenen Patienten nicht nur extrem früh einer COVID-19-Behandlung zugeführt wurden, sondern im Studien-Setting auch engmaschig betreut wurden und, sofern notwendig, unmittelbar hospitalisiert werden konnten. Das erklärt nicht nur die in beiden Armen extrem niedrigen Ereignisraten für die Progression in einen kritischen Verlauf, sondern unterstreicht zudem die große Bedeutung einer frühzeitigen medizinischen Betreuung.

Für die patientenrelevanten Endpunkte Zeit bis zur Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 bis Studienende (Tag 28) (HR [95%-KI]: 0,13 [0,03; 0,59]; $p=0,0076$), Zeit bis zur Hospitalisierung aus jeglichen Ursachen bis Studienende (Tag 28) (HR [95%-KI]: 0,28 [0,10; 0,75]; $p=0,0116$) und Zeit bis zum Arztkontakt aufgrund von COVID-19 bis Studienende (Tag 28) (HR [95%-KI]: 0,19 [0,07; 0,56]; $p=0,0024$) zeigt sich in der Studie GS9012 jeweils ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von RDV-3d.

Weiterhin bestätigt wird die gute Wirksamkeit von RDV dabei über die Analyse der erkrankungsbezogenen UE, die die Wirksamkeit des zbAM widerspiegeln. Die zusätzlich durchgeführte und hier ergänzend dargestellte Analyse der erkrankungsbezogenen Ereignisse zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil für RDV (RR [95%-KI]: 0,68 [0,47; 0,97], $p=0,0353$), der die Ergebnisse zur Morbidität eindrücklich bestätigt.

Diese statistisch signifikanten Unterschiede zugunsten der RDV-Therapie stellen einen, mit einer Verbesserung der schweren Symptomatik, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Mortalität verbundenen, bedeutsamen Vorteil für die Patienten dar. Für Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und die ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, liegt somit eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor. Daraus ergibt sich für den Endpunkt klinischer Status ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-45: Ausmaß des Zusatznutzens von RDV gegenüber der zVT für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse

Endpunkt	Behandlungsunterschied RDV-3d vs. zVT	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Gesamtraten		
Gesamtrate UE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse ^a	RR [95%-KI], p-Wert: 0,95 [0,77; 1,17]; 0,6366	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
SUE	RR [95%-KI], p-Wert: 0,27 [0,10; 0,70]; 0,0077	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar ^b
Gesamtrate SUE unter Ausschluss erkrankungs-bezogener Ereignisse ^a	RR [95%-KI], p-Wert: 0,51 [0,13; 2,01]; 0,3335	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
Schwere UE (Grad ≥ 3)	RR [95%-KI], p-Wert: 0,51 [0,24; 1,06]; 0,0725	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
Gesamtrate schwerer UE (Grad ≥ 3) unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse ^a	RR [95%-KI], p-Wert: 1,35 [0,48; 3,85]; 0,5714	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
Therapieabbrüche aufgrund von UE	POR [95%-KI], p-Wert: 0,43 [0,10; 1,89]; 0,2622	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
UE nach SOC und PT mit statistisch signifikantem Behandlungsunterschied		
PT Fieber ^c	POR [95%-KI], p-Wert: 0,19 [0,06, 0,58]; 0,0038	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar ^b
SUE nach SOC und PT mit statistisch signifikantem Behandlungsunterschied		
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	RR [95%-KI], p-Wert: 0,25 [0,07; 0,89]; 0,0320	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar ^b
Ergänzend.: PT COVID-19-Pneumonie ^c	POR [95%-KI], p-Wert: 0,13 [0,03, 0,60]; 0,0083	-
Ergänzend.: PT Pneumonie ^c	POR [95%-KI], p-Wert: 0,68 [0,12, 3,94]; 0,6651	-
Ergänzend.: PT COVID-19 ^c	POR [95%-KI], p-Wert: 0,52 [0,05, 5,02]; 0,5714	-

Endpunkt	Behandlungsunterschied RDV-3d vs. zVT	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Ergänzend: PT Virale Myokarditis ^c	POR [95%-KI], p-Wert: 7,50 [0,15, 377,80]; 0,3139	-
<p>a: Erkrankungsbezogene Ereignisse wurden definiert als PT Ageusia, PT Hypogeusia, PT Geschmacksstörung, PT Anosmie, PT Hyposmie, PT Fieber, PT Husten, PT Husten mit Auswurf, PT Hustensyndrom der oberen Atemwege, PT akute Sinusitis, PT Sinusitis, PT Sinusitis viral, PT Sinus Sekretstauung, PT Nasopharyngitis, PT Pharyngitis, PT Virale Pharyngitis, PT Virusschnupfen, PT Rhinitis, PT Rhinorrhoe, PT Nasenverstopfung, PT Akutes Atemnotsyndrom, PT Akute respiratorische Insuffizienz, PT Alveoläre Lungenerkrankung, PT Dyspnoe, PT Hypoxie, PT Lungeninfiltration, PT Atemstörung, PT Respiratorische Insuffizienz, PT Infektion der oberen Atemwege, PT Virale Infektion der oberen Atemwege, PT Kongestion der oberen Atemwege, PT Infektion der unteren Atemwege, PT Virusinfektion der unteren Luftwege, PT Kongestion der unteren Atemwege, PT Atemwegsinfektion, PT Virusinfektion der Atemwege, PT Atemwegkongestion, PT Pneumonie, PT Virale Pneumonie, PT COVID-19, PT COVID-19-Lungenentzündung, PT Asymptomatische COVID-19-Infektion, PT Post-akutes COVID-19-Syndrom, PT SARS-CoV-2-Träger, PT SARS-CoV-2-Sepsis, PT SARS-CoV-2-Virämie.</p> <p>b: Trotz des statistisch signifikanten Unterschieds zugunsten von RDV wird auf Basis der Sicherheitsendpunkte kein Zusatznutzen abgeleitet, da es sich oftmals um erkrankungsbezogene Ereignisse handelt, die nicht primär das Nebenwirkungsprofil, sondern die Wirksamkeit von RDV widerspiegeln.</p> <p>c: PT wird als erkrankungsbezogen definiert und in den Analysen unter Ausschluss erkrankungsbezogener UE dementsprechend nicht berücksichtigt</p> <p>CoV=Coronavirus, COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, d=Tag, KI=Konfidenzintervall, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, RDV=Remdesivir, RR=Relatives Risiko, SARS=Severe Acute Respiratory Syndrome, SOC=System Organ Class, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE=Unerwünschtes Ereignis, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>		

In der Studie GS9012 zeigt sich für die Gesamtrate UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen, dies auch nicht unter Ausschluss der erkrankungsbezogenen Ereignisse. Hinsichtlich der Gesamtrate an schweren UE (Grad ≥ 3), der Gesamtrate an schweren UE (Grad ≥ 3) unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse und der Therapieabbrüche aufgrund von UE besteht ebenfalls kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Die Gabe von RDV über drei Tage hat also – dies auch unter Ausschluss der erkrankungsbezogenen Ereignisse – hinsichtlich der Gesamtraten an UE und schweren UE keine negativen Effekte im Vergleich zu Placebo, was gerade vor dem Hintergrund, dass bei einer Behandlung mit einer aktiven Substanz prinzipiell mehr therapieassoziierte UE zu erwarten wären als bei Einnahme eines inaktiven Komparators wie Placebo, herauszustreichen ist.

Bezüglich der Gesamtrate an SUE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten RDV (RR [95%-KI]: 0,27 [0,10; 0,70]; p=0,0077). Bei Betrachtung der Gesamtrate SUE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse ist der Vorteil von RDV nicht statistisch signifikant, diese Diskrepanz bestätigt einmal mehr, dass im Rahmen der UE nicht nur die Nebenwirkungen, sondern auch vielfach erkrankungsbezogene Ereignisse erfasst wurden.

Bei den häufigen UE nach SOC und PT zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von RDV für UE mit dem als erkrankungsbezogen definierten PT Fieber (POR [95%-KI]: 0,19 [0,06, 0,58]; 0,0038) und für SUE mit dem SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (RR [95%-KI]: 0,25 [0,07; 0,89]; p=0,0320), in der nur (potenziell) erkrankungsbezogene PT berichtet wurden (PT COVID-19-Pneumonie, PT Pneumonie, PT COVID-19 und PT Virale Myokarditis).

Für Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und die ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, steht mit RDV demnach eine nicht nur gut wirksame, sondern auch eine ausgezeichnete verträgliche antiviral wirksame Behandlungsoption zur Verfügung. Aufgrund der hier vorliegenden Vielzahl der erkrankungsbezogenen Ereignisse sind dabei für die Bewertung des Verträglichkeitsprofils primär die UE unter Ausschluss der erkrankungsbezogenen Ereignisse zu berücksichtigen: Hier zeigt sich weder für die Gesamtrate UE, noch für SUE oder schwere UE (Grad ≥ 3) ein signifikanter Unterschied zwischen RDV und Placebo – gerade auch vor dem Hintergrund, dass bei einer Behandlung mit einer aktiven Substanz prinzipiell mehr therapieassoziierte UE zu erwarten wären als bei Einnahme eines inaktiven Komparators, respektive Placebo, zeigt dies nachdrücklich die sehr gute Verträglichkeit von RDV.

Die im Rahmen der UE gezeigten Behandlungsunterschiede zugunsten von RDV basieren auf den jeweiligen Gesamt-UE und somit also zu einem erheblichen Teil auf erkrankungsbezogenen Ereignissen, und spiegeln daher nicht primär das Nebenwirkungsprofil, sondern die Wirksamkeit von RDV wider, und werden daher für die Nutzenableitung nicht herangezogen.

Gesamtfazit zum Zusatznutzen

Eine wirksame antivirale Therapie in der frühen Phase der COVID-19 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 klinischer Manifestationen wie akutes Lungenversagen oder ARDS mit potenziell notwendiger Hospitalisierung bis hin zu 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 mit einer schlechten Prognose und deutlich erhöhter Morbidität und Mortalität verbunden [14, 15, 20, 26]. Insbesondere für die hier relevante Population der Patienten mit COVID-19, bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf der Erkrankung besteht, kommt der Vermeidung des Fortschreitens der Erkrankung besondere Bedeutung zu.

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.

RDV verhindert nachweislich Hospitalisierungen beziehungsweise verlängert die Zeit bis zur Hospitalisierung, dies sowohl für Hospitalisierungen aufgrund von COVID-19 als auch für Hospitalisierungen aus jeglichen Ursachen.

Bei einer Hospitalisierung ist davon auszugehen, dass sich die krankheitsspezifische Symptomatik in einem Maße verschlechtert hat, das eine stationäre Behandlung unabdingbar macht. Die Hospitalisierung ist somit eine konkrete Folge des Fortschreitens von COVID-19, das mit einer für den Patienten direkt fühlbaren Verschlechterung der Symptomatik einhergeht. Außerdem kann der Patient die Beeinträchtigungen seiner Funktionen und Aktivitäten durch die COVID-19-Symptomatik, die zur Hospitalisierung führt, unmittelbar wahrnehmen. Die mit der Hospitalisierung und gegebenenfalls notwendiger intensivmedizinischer Betreuung mit invasiver mechanischer Beatmung assoziierte schwere Symptomatik mit potentiell langfristigen, schweren klinischen Konsequenzen beeinträchtigen Gesundheitszustand sowie Lebensqualität immens, sodass deren Vermeidung von höchster Relevanz für den Patienten ist. Zudem gibt die Hospitalisierung eines Patienten nicht nur unmittelbar Rückschluss auf den klinischen Zustand, sondern stellt auch einen äußerst ungünstigen prognostischen Faktor dar. Unabhängig von der schweren Symptomatik hat eine Hospitalisierung auch einschneidende negative Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten. Die durch den Krankenhausaufenthalt bedingte Isolation sowie die Angst des Patienten beeinträchtigen alltägliches Leben, Wohlbefinden und Lebensqualität unmittelbar. Die gezeigten statistisch signifikanten Unterschiede stellen folglich einen bedeutsamen Vorteil für den Patienten dar.

Ähnlich wie Hospitalisierungen sind auch Arztkontakte direkt mit erhöhter Morbidität gleichzusetzen, da Patienten nur dann einen Arzt kontaktieren, sofern sich eine klinische Verschlechterung einstellt – dies gerade auch in Zeiten des erschwerten Zugangs zu ambulanter medizinischer Versorgung mit komplexer Logistik. Diese Verschlechterung des Gesundheitszustands kann mit heterogenen Symptomen einhergehen, die neben milden Symptomen wie Fieber oder Pneumonie auch stärkere Symptome wie Dyspnoe und/oder Hypoxämie umfassen kann – ungeachtet der Art der Symptomatik ist diese jedoch für den Patienten in jedem Fall direkt fühl- und wahrnehmbar. Infolgedessen ist der Endpunkt Arztkontakt gleichbedeutend mit einer Intensivierung der Symptomatik, die mit einer erhöhten Morbidität assoziiert ist; die gezeigten statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Arztkontakte stellen somit einen weiteren bedeutsamen Vorteil für den Patienten dar.

Weiterhin bestätigt wird die gute Wirksamkeit von RDV über die Analyse der erkrankungsbezogenen UE, die weniger das Nebenwirkungsprofil zeigen, sondern vielmehr die Wirksamkeit widerspiegeln: In der zusätzlich durchgeführten und hier ergänzend dargestellten Analyse der erkrankungsbezogenen Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für RDV, der die Ergebnisse zur Morbidität eindrücklich bestätigt.

Zusätzlich zu den Wirksamkeitsvorteilen weist die Therapie mit RDV eine ausgezeichnete Sicherheit und Verträglichkeit auf. Aufgrund der Vielzahl der erkrankungsbezogenen Ereignisse sind dabei für die Bewertung des Verträglichkeitsprofils insbesondere die UE unter Ausschluss der erkrankungsbezogenen Ereignisse zu berücksichtigen: Hierbei zeigt sich

unabhängig von der UE-Kategorie kein signifikanter Unterschied zwischen RDV und Placebo, womit das ausgezeichnete Verträglichkeitsprofil nachdrücklich belegt ist.

Bei der Bewertung der gesamten UE ist dabei durchaus zu berücksichtigen, dass unter RDV im Vergleich zu Placebo SUE signifikant vermieden werden, des Weiteren weniger Patienten Fieber (PT) berichten und weniger Patienten schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) erleiden. Zwar basieren diese Behandlungsunterschiede zugunsten von RDV zu einem erheblichen Teil auf erkrankungsbezogenen Ereignissen und spiegeln daher nicht primär das Nebenwirkungsprofil wider, sind aber für den Patienten direkt spürbar und damit patientenrelevant.

Diese Vorteile für Patienten unter einer 3-tägigen RDV-Behandlung 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 die weiteren Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit (schwere UE, Therapieabbrüche aufgrund von UE) zeigte sich kein Unterschied zwischen RDV und Placebo, was das sehr günstige Verträglichkeitsprofil von RDV eindrücklich bestätigt.

Somit steht für Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und die ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, mit RDV eine nachweisbar wirksame, sichere und sehr gut verträgliche antivirale Behandlungsoption zur Verfügung. Dies im Übrigen auch bei der Omikron-Variante: Die antivirale Aktivität von RDV wurde in vitro gegen alle bisher identifizierten Hauptvarianten von SARS-CoV-2 bestätigt und erste genetische Analysen von mehr als 200 verfügbaren Sequenzen von Isolaten der Omikron-Variante haben gezeigt, dass in der Omikron-Variante keine neuen Mutationen vorhanden sind, die die virale RNA-Polymerase von SARS-CoV-2 im Vergleich zu früheren Varianten verändern könnten. Diese Laborergebnisse deuten darauf hin, dass RDV auch gegen die Omikron-Variante aktiv ist (www.gilead.com/news-and-press). In der Gesamtschau kann für RDV ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet werden.

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 4-46: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
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 2005²⁴, Molenberghs 2010²⁵). 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 2006²⁶) 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 2006²⁷) 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
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

²⁴ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²⁵ 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.

²⁶ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁷ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

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, Studienregister-einträge), 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. Fachinformation Veklury® (Remdesivir) 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Dezember 2021.
- [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] 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: 8. Dezember 2021.
- [4] Roche Registration GmbH. Produktinformation Ronapreve® (Casirivimab/Imdevimab). Stand der Information: November 2021.
- [5] Celltrion Healthcare Hungary Kft. Produktinformation Regkirona® (Regdanvimab). Stand der Information: November 2021.
- [6] GlaxoSmithKline Trading Services Limited. Produktinformation Xevudy® (Sotrovimab). Stand der Information: Dezember 2021.
- [7] European Medicines Agency. Annex I: Conditions of use, conditions for distribution and patients targeted and conditions for safety monitoring addressed to member states. For unauthorised product: Lagevrio (molnupiravir). Available for use. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/referral-procedures/article-53-opinions>. 19. November 2021.
- [8] European Medicines Agency. Annex I: Conditions of use, conditions for distribution and patients targeted and conditions for safety monitoring addressed to member states. For unauthorised product: Paxlovid (Pf-07321332 150 mg and Ritonavir 100 mg). Available for use. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/referral-procedures/article-53-opinions>. 22. Dezember 2021.
- [9] Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-110. Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren. 27. Juli 2021.

- [10] Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 4. November 2021. Stand der Information: 9. Dezember 2021.
- [11] 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.
- [12] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden. Version 6.0. vom 5. November 2020.
- [13] Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020 May;39(5):405-7.
- [14] 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? 27. Juli 2020.
- [15] 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? 27. Juli 2020.
- [16] Ewig S, Höffken G, Kern WV, Rohde G, Flick H, Krause R, et al. Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention – Update 2016. *Pneumologie*. 2016 Mar;70(3):151-200.
- [17] Mayo Clinic. Patient Care & Health Information – Diseases & Conditions: Pneumonia. 2020. URL: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/pneumonia/symptoms-causes/syc-20354204> (aufgerufen am: 24.02.2021).
- [18] Kluge S, Janssens U, Welte T, Weber-Carstens S, Schälte G, Spinner CD, et al. S3-Leitlinie – Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19. Stand: 5. Oktober 2021.
- [19] Koudelka M. Atmung und Sauerstoffmangel. 2020. URL: <https://www.minimed.at/medizinische-themen/lunge/atmung-sauerstoffmangel/> (aufgerufen am: 25.02.2021).
- [20] Robert Koch-Institut. Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19. Stand: 26. November 2021. URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html#doc13776792bodyText3 (aufgerufen am: 4. Januar 2022).
- [21] Wiesner O, Busch M, David S. Therapie schwerer COVID-19-Verläufe in der Intensivmedizin. *Internist (Berl)*. 2020 Aug;61(8):804-12.
- [22] Robert Koch-Institut. Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19). 11. Januar 2022 – Aktualisierter Stand für Deutschland. 2022.
- [23] Günster C, Busse R, Spoden M, Rombey T, Schillinger G, Hoffmann W, et al. 6-month mortality and readmissions of hospitalized COVID-19 patients: A nationwide cohort study of 8,679 patients in Germany. *PLoS One*. 2021;16(8):e0255427.
- [24] McFann K, Baxter BA, LaVergne SM, Stromberg S, Berry K, Tipton M, et al. Quality of Life (QoL) Is Reduced in Those with Severe COVID-19 Disease, Post-Acute Sequelae of COVID-19, and Hospitalization in United States Adults from Northern Colorado. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Oct 21;18(21).

- [25] Todt BC, Szlejf C, Duim E, Linhares AOM, Kogiso D, Varela G, et al. Clinical outcomes and quality of life of COVID-19 survivors: A follow-up of 3 months post hospital discharge. *Respir Med.* 2021 Aug;184:106453.
- [26] 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 Jul 28.
- [27] Adamzik M, Bauer A, Bein T, Benk C, Bock E, Boeken U, et al. S3-Leitlinie – Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz. Stand: 4. Dezember 2017.
- [28] Robert Koch-Institut. Risikobewertung zu COVID-19. Stand: 5. Januar 2022. URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Risikobewertung.html (aufgerufen am: 7. Januar 2022).
- [29] Jeck J, Jakobs F, Kron A, Cornely OA, Kron F. Retrospective modelling of hospital bed capacities associated with the administration of remdesivir during the first wave of COVID-19 in a German metropolitan city. *J Antimicrob Chemother.* 2021 Nov 25.
- [30] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz). 20. Mai 2021.
- [31] Bickenbach J, Dembinski R. Die Intensivmedizin. Kapitel 26: Maschinelle Beatmung und Entwöhnung von der Beatmung. 2015.
- [32] Carter C, Osborn M, Agagah G, Aedy H, Notter J. COVID-19 disease: invasive ventilation. *Clinics in Integrated Care.* 2020;1:100004.
- [33] Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med.* 2021 Dec 22.
- [34] ClinicalTrials.gov. NCT04501952 – Titel: Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Remdesivir (GS-5734™) Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in an Outpatient Setting. 2021. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04501952> (aufgerufen am: 11. Januar 2022).
- [35] EU-CTR. 2020-003510-12 – Titel: 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. 0000. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003510-12 (aufgerufen am: 11. Januar 2022).
- [36] WHO-ICTRP. NCT04501952 – Titel: Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Remdesivir (GS-5734™) Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in an Outpatient Setting. 2021. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04501952> (aufgerufen am: 11. Januar 2022).
- [37] Gilead Sciences Inc. 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. Clinical Study Report. GS-US-540-9012. 2021.
- [38] National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Last updated: 5. Januar 2022.
- [39] Gilead Sciences Inc. Zusatzdokumente – 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. Clinical Study Report. GS-US-540-9012. 2021.
- [40] World Health Organization. COVID-19 Clinical management. Living guidance. 25 January 2021.
- [41] World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. 11 March 2020.
- [42] 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.
- [43] 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 Oct;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 ²⁸] – 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

²⁸ 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 4-47, Tabelle 4-48 und Tabelle 4-49 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	27. Oktober 2021
Zeitsegment	1947 bis 26. Oktober 2021
Suchfilter	Filter für RCT nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [43]

Tabelle 4-47 (Anhang): Ovid: Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis heute: 27. Oktober 2021

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1)	exp remdesivir/	5.284
2)	(remdesivir* or RDV* or Veklury* or GS-5734* or GS5734* or GS-441524* or GS441524* or GS-443902* or GS443902*).mp.	5.883
3)	(1809249-37-3 or 1191237-69-0 or 1355149-45-9).rn.	4.827
4)	1 or 2 or 3	5.883
5)	exp Coronavirus infection/ or exp Coronavirus/ or exp SARS coronavirus/ or exp severe acute respiratory syndrome/ or exp virus pneumonia/	203.552
6)	(COVID* or SARS* or Corona* or 2019-nCoV* or nCoV* or a#ut* respirator* syndrom*).mp.	1.093.692
7)	5 or 6	1.104.175
8)	4 and 7	5.421
9)	(random* or double-blind*).tw. or placebo*.mp.	2.007.385
10)	8 and 9	571

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	27. Oktober 2021
Zeitsegment	1946 bis 26. Oktober 2021
Suchfilter	Filter für RCT nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (modifiziert) [43]

Tabelle 4-48 (Anhang): Ovid: Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 bis heute: 27. Oktober 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.	2.403
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	2.403
4)	exp Severe Acute Respiratory Syndrome/ or exp SARS Virus/ or exp Coronavirus Infections/ or exp Pneumonia, Viral/ or exp Coronavirus/	136.910
5)	(COVID* or SARS* or Corona* or 2019-nCoV* or nCoV* or a#ut* respirator* syndrom*).mp.	785.723
6)	4 or 5	792.813
7)	3 and 6	2.073
8)	randomi#ed controlled trial.pt. or randomi#ed.mp. or placebo.mp.	1.027.669
9)	7 and 8	247

Datenbankname	Cochrane EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	27. Oktober 2021
Zeitsegment	September 2021
Suchfilter	kein Filter

Tabelle 4-49 (Anhang): Ovid: Suchstrategie Cochrane 1991 bis heute: 27. Oktober 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.	246
2)	(1809249-37-3 or 1191237-69-0 or 1355149-45-9).mp.	3
3)	1 or 2	246
4)	exp Severe Acute Respiratory Syndrome/ or exp SARS Virus/ or exp Coronavirus Infections/ or exp Pneumonia, Viral/ or exp Coronavirus/	756
5)	(COVID* or SARS* or Corona* or 2019-nCoV* or nCoV* or a#ut* respirator* syndrom*).mp.	75.565
6)	4 or 5	75.614
7)	3 and 6	216

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	8. November 2021
Suchstrategie	All Studies [Recruitment] AND Remdesivir OR RDV OR GS-5734 OR GS-441524 OR Veklury
Treffer	99

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	8. November 2021
Suchstrategie	Remdesivir OR RDV OR (GS-5734) OR (1809249-37-3) OR Veklury [search query]
Treffer	22

Studienregister	WHO-ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	8. November 2021
Suchstrategie	Remdesivir OR RDV OR GS-5734 OR 1809249-37-3 OR Veklury [Intervention]
Treffer	169 Treffer aus 130 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 Registereinträge 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 4-50 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B	Ausgeschlossene Registereinträge (Anhang 4-D)	Eingeschlossene Registereinträge (Tabelle 4-6)
Clinicaltrials.gov	99	(Laufende Nr. 1-98)	1
EU-CTR	22	(Laufende Nr. 99-119)	1
WHO-ICTRP	130	(Laufende Nr. 120-248)	1
Summe	$\Sigma=251$	$\Sigma=248$	$\Sigma=3$

Tabelle 4-51 (Anhang): Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
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: 08.11.2021]. 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: 08.11.2021]. 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: 08.11.2021]. 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. 2021 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03511118	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
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: 08.11.2021]. 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. 2021 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. 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: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04252664	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
8.	NCT04257656	A Trial of Remdesivir in Adults With Severe COVID-19. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04257656	A6 Falsche Studiendauer
9.	NCT04278404	Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety Profile of Understudied Drugs Administered to Children Per Standard of Care (POPS). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04278404	A5 Keine RCT
10.	NCT04280705	Adaptive COVID-19 Treatment Trial (ACTT). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04280705	A6 Falsche Studiendauer
11.	NCT04292730	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. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04292730	A6 Falsche Studiendauer
12.	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: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04292899	A3 Falsche Vergleichstherapie
13.	NCT04302766	Expanded Access Remdesivir (RDV; GS-5734™). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04302766	A5 Keine RCT
14.	NCT04314817	Adverse Events Related to Treatments Used Against Coronavirus Disease 2019. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04314817	A5 Keine RCT
15.	NCT04315948	Trial of Treatments for COVID-19 in Hospitalized Adults. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04315948	A6 Falsche Studiendauer
16.	NCT04321616	The Efficacy of Different Anti-viral Drugs in COVID 19 Infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04321616	A6 Falsche Studiendauer

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
17.	NCT04323761	Expanded Access Treatment Protocol: Remdesivir (RDV; GS-5734) for the Treatment of SARS-CoV2 (CoV) Infection (COVID-19). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04323761	A5 Keine RCT
18.	NCT04330690	Treatments for COVID-19: Canadian Arm of the SOLIDARITY Trial. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04330690	A6 Falsche Studiendauer
19.	NCT04345419	Remdesivir Efficacy in Coronavirus Disease. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04345419	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
20.	NCT04349410	The Fleming [FMTVDM] Directed CoVid-19 Treatment Protocol. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04349410	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
21.	NCT04351152	Phase 3 Study to Evaluate Efficacy and Safety of Lenzilumab in Patients With COVID-19. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04351152	A3 Falsche Vergleichstherapie
22.	NCT04351503	A Systems Approach to Predict the Outcome of SARS-CoV-2 in the Population of a City; COVID-19. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04351503	A5 Keine RCT
23.	NCT04351724	Austrian CoronaVirus Adaptive Clinical Trial (COVID-19). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04351724	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
24.	NCT04358523	A Study of the Relative Bioavailability of ASC18 Tablets vs Reference Tablets in Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04358523	A2 Falsche Intervention
25.	NCT04359667	Serum IL-6 and Soluble IL-6 Receptor in Severe COVID-19 Pneumonia Treated With Tocilizumab. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04359667	A5 Keine RCT
26.	NCT04365725	Multicenter, Retrospective Study of the Effects of Remdesivir in the Treatment of Severe Covid-19 Infections. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04365725	A5 Keine RCT
27.	NCT04374071	Early Short Course Corticosteroids in COVID-19. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04374071	A5 Keine RCT
28.	NCT04385719	Drug-drug Interactions Between Remdesivir and Commonly Used Antiretroviral Therapy. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04385719	A3 Falsche Vergleichstherapie
29.	NCT04386447	Phase II RCT to Assess Efficacy of Intravenous Administration of Oxytocin in Patients Affected by COVID-19. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04386447	A3 Falsche Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
30.	NCT04391309	COVID-19 and Anti-CD14 Treatment Trial. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04391309	A3 Falsche Vergleichstherapie
31.	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: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04395170	A3 Falsche Vergleichstherapie
32.	NCT04401410	Anti-SARS Cov-2 T Cell Infusions for COVID 19. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04401410	A3 Falsche Vergleichstherapie
33.	NCT04401579	Adaptive COVID-19 Treatment Trial 2 (ACTT-2). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04401579	A3 Falsche Vergleichstherapie
34.	NCT04404608	Etiology of Lymphopenia in Covid19 Infection. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04404608	A5 Keine RCT
35.	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: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04409262	A3 Falsche Vergleichstherapie
36.	NCT04410354	Study of Merimepodib in Combination With Remdesivir in Adult Patients With Advanced COVID-19. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04410354	A3 Falsche Vergleichstherapie
37.	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: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04431453	A5 Keine RCT
38.	NCT04480333	Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Inhaled Nanoparticle Formulation of Remdesivir (GS-5734) and NA-831. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04480333	A1 Falsche Population
39.	NCT04488081	I-SPY COVID-19 TRIAL: An Adaptive Platform Trial for Critically Ill Patients. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04488081	A3 Falsche Vergleichstherapie
40.	NCT04492475	Adaptive COVID-19 Treatment Trial 3 (ACTT-3). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04492475	A3 Falsche Vergleichstherapie
41.	NCT04492501	Investigational Treatments for COVID-19 in Tertiary Care Hospital of Pakistan. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04492501	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
42.	NCT04501978	ACTIV-3: Therapeutics for Inpatients With COVID-19. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04501978	A3 Falsche Vergleichstherapie
43.	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: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04539262	A2 Falsche Intervention
44.	NCT04546581	Inpatient Treatment of COVID-19 With Anti-Coronavirus Immunoglobulin (ITAC). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04546581	A3 Falsche Vergleichstherapie
45.	NCT04560231	Remdesivir in COVID-19 Lahore General Hospital. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04560231	A5 Keine RCT
46.	NCT04570982	Clinical Protocol for Convalescent Plasma and Remdesivir Therapy in Nepal. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04570982	A5 Keine RCT
47.	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: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04575064	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
48.	NCT04582266	PK and Safety of Remdesivir for Treatment of COVID-19 in Pregnant and Non-Pregnant Women in the US. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04582266	A5 Keine RCT
49.	NCT04583956	ACTIV-5 / Big Effect Trial (BET-A) for the Treatment of COVID-19. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04583956	A3 Falsche Vergleichstherapie
50.	NCT04583969	ACTIV-5 / Big Effect Trial (BET-B) for the Treatment of COVID-19. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04583969	A3 Falsche Vergleichstherapie
51.	NCT04593940	Immune Modulators for Treating COVID-19. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04593940	A3 Falsche Vergleichstherapie
52.	NCT04596839	Antiviral Activity and Safety of Remdesivir in Bangladeshi Patients With Severe Coronavirus Disease (COVID-19). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04596839	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
53.	NCT04610541	REMdesivir-HU Clinical Study and Severe Covid-19 Patients. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04610541	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
54.	NCT04640168	Adaptive COVID-19 Treatment Trial 4 (ACTT-4). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04640168	A3 Falsche Vergleichstherapie
55.	NCT04647669	World Health Organization (WHO) COVID-19 Solidarity Trial for COVID-19 Treatments. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04647669	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
56.	NCT04647695	IFN-beta 1b and Remdesivir for COVID19. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04647695	A3 Falsche Vergleichstherapie
57.	NCT04669990	Remdesivir and Convalescent Plasma Therapy for Treatment of COVID-19 Infection in Nepal : A Registry Study. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04669990	A5 Keine RCT
58.	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: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04672564	A2 Falsche Intervention
59.	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: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04675086	A3 Falsche Vergleichstherapie
60.	NCT04678739	Efficacy and Safety of Remdesivir and Tocilizumab for the Management of Severe COVID-19: A Randomized Controlled Trial. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04678739	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
61.	NCT04681040	Risk Stratification of COVID-19 Using Urine Biomarkers. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04681040	A5 Keine RCT
62.	NCT04690920	Theranostic Implication of Complementary Medicines Against Interleukin Receptors and Gp-130 Proteins. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04690920	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
63.	NCT04693026	Efficacy of Ramdicitvir and Baricitinib for the Treatment of Severe COVID 19 Patients. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04693026	A3 Falsche Vergleichstherapie
64.	NCT04694612	Efficacy of Favipiravir in Treatment of Mild & Moderate COVID-19 Infection in Nepal. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04694612	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
65.	NCT04713176	Efficacy and Safety of DWJ1248 With Remdesivir in Severe COVID-19 Patients. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04713176	A3 Falsche Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
66.	NCT04727775	Antiviral Drugs on the Treatment of SARS-CoV-2. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04727775	A5 Keine RCT
67.	NCT04728880	Remdesivir in Adults With Covid-19: Mansoura University Hospital Experience. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04728880	A5 Keine RCT
68.	NCT04738045	Comparison of Remdesivir Versus Lopinavir/ Ritonavir and Remdesivir Combination in COVID-19 Patients. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04738045	A5 Keine RCT
69.	NCT04745351	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Remdesivir in Participants With Severely Reduced Kidney Function Who Are Hospitalized for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04745351	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
70.	NCT04756128	Impact of Colchicine and Low-dose Naltrexone on COVID-19. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04756128	A3 Falsche Vergleichstherapie
71.	NCT04762186	Adoptive SARS-CoV-2 Specific T Cell Transfer in Patients at Risk for Severe COVID-19. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04762186	A3 Falsche Vergleichstherapie
72.	NCT04779047	Comparative Therapeutic Efficacy and Safety of Different Antiviral and Anti Inflammatory Drugs in COVID-19 Patients.. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04779047	A3 Falsche Vergleichstherapie
73.	NCT04784559	Trial to Determine the Efficacy/Safety of Plitidepsin vs Control in Patients With Moderate COVID-19 Infection. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04784559	A3 Falsche Vergleichstherapie
74.	NCT04790240	Medical Herbs Inhibit Inflammation Directing T Cells to Kill the COVID-19 Virus (COVID). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04790240	A3 Falsche Vergleichstherapie
75.	NCT04832880	Factorial Randomized Trial of Rendesivir and Baricitinib Plus Dexamethasone for COVID-19 (the AMMURAVID Trial). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04832880	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
76.	NCT04843761	ACTIV-3b: Therapeutics for Severely Ill Inpatients With COVID-19. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04843761	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
77.	NCT04847622	Study to Evaluate the Clinical Outcomes in Adults With Covid-19 Who Have Been Treated With Remdesivir.. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04847622	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
78.	NCT04853901	Remdesivir Efficacy In Management Of COVID-19 Patients. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04853901	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
79.	NCT04854837	Safety of Remdesivir Treatment in COVID-19 Patients Requiring Hemodialysis. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04854837	A5 Keine RCT
80.	NCT04859244	First-in-Human Study of Orally Administered GS-441524 for COVID-19. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04859244	a5 Keine RCT
81.	NCT04865237	SARS-CoV-2 Human Challenge Characterisation Study. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04865237	A5 Keine RCT
82.	NCT04869579	Selenium as a Potential Treatment for Moderately-ill, Severely-ill, and Critically-ill COVID-19 Patients.. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04869579	A3 Falsche Vergleichstherapie
83.	NCT04871633	Effectiveness of Remdesivir in COVID-19 Patients Presenting at Mayo Hospital Lahore. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04871633	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
84.	NCT04904783	Low-Dose Radiation Therapy to Lungs in Moderate COVID-19 Pneumonitis: A Case-Control Pilot Study. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04904783	A5 Keine RCT
85.	NCT04944082	Remdesivir- Ivermectin Combination Therapy in Severe Covid-19. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04944082	A3 Falsche Vergleichstherapie
86.	NCT04962347	Real World Study of COVID-19 in a Flyover Region. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04962347	A5 Keine RCT
87.	NCT04970719	Baricitinib in Hospitalized Covid-19 Patients With Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04970719	A3 Falsche Vergleichstherapie
88.	NCT04977960	Efficacy of Canrenone as add-on Treatment in Moderate to Severe ARDS in COVID-19. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04977960	A3 Falsche Vergleichstherapie
89.	NCT04978051	Investigating the Efficacy and Safety ICATIBANT For The Treatment of Patients With SARS-CoV-2 (COVID-19) Infection. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04978051	A3 Falsche Vergleichstherapie
90.	NCT04978259	SOLIDARITY Finland Long COVID-19. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04978259	A7 Ungeeigneter Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
91.	NCT04988035	ACTIV-5 / Big Effect Trial (BET-C) for the Treatment of COVID-19. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04988035	A3 Falsche Vergleichstherapie
92.	NCT05013632	COVID-19 International Drug Pregnancy Registry. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05013632	a5 Keine RCT
93.	NCT05024006	Public Health Emergency: SOLIDARITY TRIAL Philippines. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05024006	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
94.	NCT05038488	Phase 2a MIB-626 vs. Placebo COVID-19. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05038488	A2 Falsche Intervention
95.	NCT05041907	Finding Treatments for COVID-19: A Trial of Antiviral Pharmacodynamics in Early Symptomatic COVID-19 (PLATCOV). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05041907	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
96.	NCT05045937	Observational Study on the Use of Ivermectin as an Outpatient Treatment Option for COVID-19. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05045937	A5 Keine RCT
97.	NCT05060705	Efesovir (FS-1) for COVID-19, Phase 2. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05060705	A3 Falsche Vergleichstherapie
98.	NCT05083000	Reducing Hypoxia in Patients With Coronavirus Disease (COVID-19) Using Topotecan With Standard of Care. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05083000	A5 Keine RCT
EU-CTR			
99.	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. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 12.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000841-15	A3 Falsche Vergleichstherapie
100.	2020-000842-32	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. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 12.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000842-32	A6 Falsche Studiendauer
101.	2020-000936-23	Multi-centre, adaptive, randomized trial of the safety and efficacy of treatments of COVID-19 in hospitalized adults. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 12.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000936-23	A7 Ungeeigneter Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
102.	2020-000982-18	The NOR Solidarity multicenter trial on the efficacy of different anti-viral drugs in SARS-CoV-2 infected patients (COVID-19).. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 12.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000982-18	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
103.	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 [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 12.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001052-18	A6 Falsche Studiendauer
104.	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 [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 12.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001302-30	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
105.	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. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 12.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001366-11	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
106.	2020-001453-49	Expanded Access Treatment Protocol: Remdesivir (RDV;GS-5734) for the Treatment of SARS-CoV2 (CoV) Infection-COVID-19. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 12.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001453-49	A5 Keine RCT
107.	2020-001457-43	Dexamethasone and oxygen support strategies in ICU patients with Covid-19 pneumonia. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 12.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001457-43	A2 Falsche Intervention
108.	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. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 12.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001549-38	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
109.	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. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 12.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001803-17	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
110.	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. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 12.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002060-31	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
111.	2020-002275-34	A PHASE III, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, MULTICENTER STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF REMDESIVIR PLUS TOCILIZUMAB COMPARED WITH REMDESIVIR PLUS PLACEBO IN HOSPITALIZED PATIENTS WITH SEVERE [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 12.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002275-34	A3 Falsche Vergleichstherapie
112.	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 [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 12.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002542-16	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
113.	2020-003278-37	A Multicenter, Adaptive, Randomized, Blinded Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Investigational Therapeutics for Hospitalized Patients with COVID-19. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 12.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003278-37	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
114.	2020-004695-18	Reconvalescent plasma/Camostat mesylate early in Sars-CoV-2 Q-PCR positive high risk individuals. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 12.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004695-18	A2 Falsche Intervention
115.	2020-004928-42	Open-label study to assess the safety of REMdesivir-HU as Eligible Novel therapY for moderate and severe Covid-19 patients. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 12.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004928-42	A5 Keine RCT
116.	2020-005416-22	A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of Remdesivir in Participants with Severely Reduced Kidney Function who [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 12.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005416-22	A7 Ungeeigneter Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
117.	2020-005849-16	An 8-week double-blind, randomized, placebo-controlled, phase II study evaluating the effects of oral pamapimod 150 mg with pioglitazone 10 mg daily on COVID-19 development in hospitalized patient [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 12.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005849-16	A2 Falsche Intervention
118.	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.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 12.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005919-51	A2 Falsche Intervention
119.	2020-005951-19	A Phase 3, Multicentre, Randomised, Controlled Trial to Determine the Efficacy and Safety of Two Dose Levels of Plitidepsin Versus Control in Adult Patients Requiring Hospitalisation for Management [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 12.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005951-19	A3 Falsche Vergleichstherapie
WHO-ICTRP			
120.	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: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12620000037909	A1 Falsche Population
121.	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. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12620001048976	A5 Keine RCT
122.	CTRI/2020/04/024773	A clinical trial to study the effects of additional treatments for patients hospitalized and receiving treatment due to COVID-19. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/04/024773	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
123.	CTRI/2020/10/028487	To Study the safety of Remdesivir in COVID-19 Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/10/028487	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
124.	CTRI/2020/10/02 8657	Remdesivir effect in the treatment of corona. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/10/028657	A5 Keine RCT
125.	CTRI/2020/11/02 9266	Response of patients and chest x-ray improvement after Remdesivir. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/11/029266	A5 Keine RCT
126.	CTRI/2020/12/02 9615	Remdesivir plus Tocilizumab efficacy trial in moderate to severe COVID-19 patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/12/029615	A3 Falsche Vergleichstherapie
127.	CTRI/2020/12/03 0046	safety of remdesivir use in patients with impaired kidney function and covid 19 infection. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/12/030046	A5 Keine RCT
128.	CTRI/2021/01/03 0341	The outcome of Remdesivir and Tocilizumab in COVID 19. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/01/030341	A5 Keine RCT
129.	CTRI/2021/01/03 0385	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: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/01/030385	A5 Keine RCT
130.	CTRI/2021/01/03 0433	A retrospective analysis to study the Effectiveness and Safety profile of Remdesivir therapy in patients who diagnosed with COVID-19. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/01/030433	A5 Keine RCT
131.	CTRI/2021/01/03 0830	Therapeutics for Inpatients with COVID-19 (TICO). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/01/030830	A3 Falsche Vergleichstherapie
132.	CTRI/2021/02/03 1541	A study to evaluate the usefulness and side effects of injection Remdesivir in moderate to severe covid 19 lung affected patients in a multispeciality hospital in Kolkata. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/02/031541	A5 Keine RCT
133.	CTRI/2021/03/03 1661	Comparative pharmacokinetic exposure evaluation of two formulations of Remdesivir in healthy adult human subjects. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/03/031661	A3 Falsche Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
134.	CTRI/2021/03/03 1969	Reducing systemic inflammation in cancer patients with COVID-19 using Topotecan with Dexamethasone and Remdesivir. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/03/031969	A3 Falsche Vergleichstherapie
135.	CTRI/2021/04/03 2766	To Compare and Evaluate the Effect of Corona affected Patients Undergoing Current Treatment Along with Food Supplements. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/04/032766	A3 Falsche Vergleichstherapie
136.	CTRI/2021/04/03 2904	To see if Remdesivir, an antiviral drug helped in reducing the hospital stay and helped patients with COVID 19infection recover faster?. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/04/032904	A5 Keine RCT
137.	CTRI/2021/04/03 3036	A trial to compare Remdesivir sublingual tablets to Remdesivir injection in healthy adult human subjects. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/04/033036	A1 Falsche Population
138.	CTRI/2021/04/03 3072	Comparative pharmacokinetic exposure evaluation of two formulations of Remdesivir in healthy adult human male subjects. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/04/033072	A1 Falsche Population
139.	CTRI/2021/05/03 3742	Study to know the efficacy of REMDESIVIR, an antiviral drug in treating Moderate and severe Covid 19 Pneumonia (Lung Infection) due to CORONA virus in adult patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/05/033742	A5 Keine RCT
140.	CTRI/2021/05/03 3744	Study of Remdesivir metabolism in patients with COVID-19 and kidney disease. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/05/033744	A5 Keine RCT
141.	CTRI/2021/06/03 4344	Is Tab Ivermectin and Cap Doxycycline taken before Inj Remdesivir helping in reducing mortality in severe Covid 19 patients?. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/06/034344	A5 Keine RCT
142.	CTRI/2021/08/03 5346	Comparative bioavailability study between Remdesivir oral solution and Remdesivir for injection in healthy adult. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/08/035346	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
143.	CTRI/2021/08/035537	Reducing hypoxia in patients with COVID-19 using Topotecan with standard of care. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/08/035537	A5 Keine RCT
144.	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: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000936-23-FR	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
145.	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: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000982-18-NO	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
146.	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: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000982-18-SE	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
147.	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: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001302-30-AT	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
148.	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. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001366-11-ES	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
149.	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. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001366-11-IE	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
150.	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: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001366-11-IT	A7 Ungeeigneter Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
151.	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: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001549-38-DE	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
152.	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: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001784-88-FI	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
153.	EUCTR2020-001803-17-GB	Phase 2/3 study of Remdesivir in patients from birth to <18 years old with COVID-19. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001803-17-GB	A5 Keine RCT
154.	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: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002060-31-CZ	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
155.	EUCTR2020-002542-16-GR	Treatment of patients with coronavirus infection with immunoglobulin. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002542-16-GR	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
156.	EUCTR2020-004928-42-HU	Clinical trail of remdesivir in Covid-19 patinets. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004928-42-HU	A5 Keine RCT
157.	IRCT20110425006280N11	The effect of pentoxifylline in the treatment of Covid-19 disease. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20110425006280N11	A3 Falsche Vergleichstherapie
158.	IRCT20150303021315N22	Adalimumab effectiveness in COVID-19. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20150303021315N22	A3 Falsche Vergleichstherapie
159.	IRCT20150819023685N3	Evaluation of the effectiveness of black halilah and fennel powder in clinical symptoms of patients with coronavirus. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20150819023685N3	A3 Falsche Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
160.	IRCT20160516027929N8	Evaluation of the effectiveness of high flow oxygen delivery through the nasal cannula in comparison with non-invasive ventilation in patients with COVID-19. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20160516027929N8	A3 Falsche Vergleichstherapie
161.	IRCT20171122037571N2	Remdesivir in treatment of COVID-19. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20171122037571N2	A5 Keine RCT
162.	IRCT20180513039641N2	Determination of dandelion capsule on patient with Covid-19 virus. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180513039641N2	A3 Falsche Vergleichstherapie
163.	IRCT20190804044429N5	Colchicine effects on treatment of COVID-19. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20190804044429N5	A3 Falsche Vergleichstherapie
164.	IRCT20200329046892N2	Effect of tofacitinib in COVID-19. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20200329046892N2	A3 Falsche Vergleichstherapie
165.	IRCT20200404046937N5	Effect of remdesivir in COVID-19. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20200404046937N5	A5 Keine RCT
166.	IRCT20200405046953N1	Comparison of therapies for COVID-19. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20200405046953N1	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
167.	IRCT20200405046958N2	Evaluation of the effect of plasmapheresis in the treatment of Covid 19. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20200405046958N2	A5 Keine RCT
168.	IRCT20200723048178N2	Intermittent CPAP in hypoxemic COVID patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20200723048178N2	A3 Falsche Vergleichstherapie
169.	IRCT20201024049130N1	Evaluation of the efficacy of Silymarin in patients with COVID-19. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20201024049130N1	A3 Falsche Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
170.	IRCT20201111049347N1	Effectiveness of enriched garlic extract in patients with COVID-19. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20201111049347N1	A3 Falsche Vergleichstherapie
171.	IRCT20201227049854N1	Evaluation of the effect of silymarin on hepatotoxicity induced by Remdesivir. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20201227049854N1	A3 Falsche Vergleichstherapie
172.	IRCT20201229049872N1	Efficacy of Colchicine in Treatment of Covid-19. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20201229049872N1	A3 Falsche Vergleichstherapie
173.	IRCT20210324050760N1	Effect of Remdesivir in treatment of COVID-19. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20210324050760N1	A5 Keine RCT
174.	ISRCTN11970082	Effect of the drug indomethacin in the treatment of COVID-19 patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN11970082	A5 Keine RCT
175.	ISRCTN13035264	Adaptive COVID-19 treatment trial in the EU & UK. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN13035264	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
176.	ISRCTN15874265	Study to assess the safety and effectiveness of remdesivir in people with severe COVID-19. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN15874265	A3 Falsche Vergleichstherapie
177.	ISRCTN83971151	Public health emergency SOLIDARITY trial of treatments for COVID-19 infection in hospitalized patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN83971151	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
178.	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. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031190264	A6 Falsche Studiendauer
179.	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: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031200035	A3 Falsche Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
180.	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: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031200092	A3 Falsche Vergleichstherapie
181.	JPRN-jRCT2031200252	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: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031200252	A3 Falsche Vergleichstherapie
182.	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: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=LBCTR2020043495	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
183.	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: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02818582	A1 Falsche Population
184.	NCT02961426	Strategic Transformation of the Market of HCV Treatments. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02961426	A2 Falsche Intervention
185.	NCT03511118	Pharmacokinetics and Safety of Commonly Used Drugs in Lactating Women and Breastfed Infants. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03511118	A5 Keine RCT
186.	NCT03602300	A Phase 1 Bioequivalence Study of a Test Tablet Formulation of Ravidasvir With the Reference Tablet Formulation of Ravidasvir Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03602300	A2 Falsche Intervention
187.	NCT03719586	Investigational Therapeutics for the Treatment of People With Ebola Virus Disease. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03719586	A1 Falsche Population
188.	NCT04252664	A Trial of Remdesivir in Adults With Mild and Moderate COVID-19. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04252664	A7 Ungeeigneter Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
189.	NCT04257656	A Trial of Remdesivir in Adults With Severe COVID-19. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04257656	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
190.	NCT04280705	Adaptive COVID-19 Treatment Trial (ACTT). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04280705	A6 Falsche Studiendauer
191.	NCT04292730	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. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04292730	A6 Falsche Studiendauer
192.	NCT04292899	Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants With Severe Coronavirus Disease (COVID-19). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04292899	A3 Falsche Vergleichstherapie
193.	NCT04302766	Expanded Access Remdesivir (RDV; GS-5734™). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04302766	A5 Keine RCT
194.	NCT04315948	Trial of Treatments for COVID-19 in Hospitalized Adults. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04315948	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
195.	NCT04321616	The Efficacy of Different Anti-viral Drugs in COVID 19 Infected Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04321616	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
196.	NCT04323761	Expanded Access Treatment Protocol: Remdesivir (RDV; GS-5734) for the Treatment of SARS-CoV2 (CoV) Infection (COVID-19). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04323761	A5 Keine RCT
197.	NCT04330690	Treatments for COVID-19: Canadian Arm of the SOLIDARITY Trial. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04330690	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
198.	NCT04345419	Remdesivir Efficacy in Coronavirus Disease. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04345419	A7 Ungeeigneter Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
199.	NCT04349410	The Fleming [FMTVDM] Directed CoVid-19 Treatment Protocol. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04349410	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
200.	NCT04351724	Austrian CoronaVirus Adaptive Clinical Trial (COVID-19). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04351724	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
201.	NCT04358523	A Study of the Relative Bioavailability of ASC18 Tablets vs Reference Tablets in Healthy Volunteers. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04358523	A2 Falsche Intervention
202.	NCT04365725	Multicenter, Retrospective Study of the Effects of Remdesivir in the Treatment of Severe Covid-19 Infections. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04365725	A5 Keine RCT
203.	NCT04385719	Drug-drug Interactions Between Remdesivir and Commonly Used Antiretroviral Therapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04385719	A3 Falsche Vergleichstherapie
204.	NCT04391309	COVID-19 and Anti-CD14 Treatment Trial. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04391309	A3 Falsche Vergleichstherapie
205.	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: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04409262	A3 Falsche Vergleichstherapie
206.	NCT04410354	Study of Merimepodib in Combination With Remdesivir in Adult Patients With Advanced COVID-19. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04410354	A3 Falsche Vergleichstherapie
207.	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: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04431453	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
208.	NCT04480333	Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Inhaled Nanoparticle Formulation of Remdesivir (GS-5734) and NA-831. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04480333	A1 Falsche Population
209.	NCT04488081	I-SPY COVID-19 TRIAL: An Adaptive Platform Trial for Critically Ill Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04488081	A3 Falsche Vergleichstherapie
210.	NCT04492475	Adaptive COVID-19 Treatment Trial 3 (ACTT-3). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04492475	A3 Falsche Vergleichstherapie
211.	NCT04492501	Investigational Treatments for COVID-19 in Tertiary Care Hospital of Pakistan. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04492501	A5 Keine RCT
212.	NCT04501978	ACTIV-3: Therapeutics for Inpatients With COVID-19. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04501978	A3 Falsche Vergleichstherapie
213.	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: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04539262	A2 Falsche Intervention
214.	NCT04546581	Inpatient Treatment of COVID-19 With Anti-Coronavirus Immunoglobulin (ITAC). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04546581	A3 Falsche Vergleichstherapie
215.	NCT04560231	Remdesivir in COVID-19 Lahore General Hospital. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04560231	A5 Keine RCT
216.	NCT04570982	Clinical Protocol for Convalescent Plasma and Remdesivir Therapy in Nepal. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04570982	A5 Keine RCT
217.	NCT04582266	PK and Safety of Remdesivir for Treatment of COVID-19 in Pregnant and Non-Pregnant Women in the US. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04582266	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
218.	NCT04583956	ACTIV-5 / Big Effect Trial (BET-A) for the Treatment of COVID-19. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04583956	A3 Falsche Vergleichstherapie
219.	NCT04583969	ACTIV-5 / Big Effect Trial (BET-B) for the Treatment of COVID-19. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04583969	A3 Falsche Vergleichstherapie
220.	NCT04593940	Immune Modulators for Treating COVID-19. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04593940	A3 Falsche Vergleichstherapie
221.	NCT04596839	Antiviral Activity and Safety of Remdesivir in Bangladeshi Patients With Severe Coronavirus Disease (COVID-19). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04596839	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
222.	NCT04610541	REMdesivir-HU Clinical Study and Severe Covid-19 Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04610541	A5 Keine RCT
223.	NCT04640168	Adaptive COVID-19 Treatment Trial 4 (ACTT-4). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04640168	A3 Falsche Vergleichstherapie
224.	NCT04647669	World Health Organization (WHO) COVID-19 Solidarity Trial for COVID-19 Treatments. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04647669	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
225.	NCT04647695	IFN-beta 1b and Remdesivir for COVID19. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04647695	A3 Falsche Vergleichstherapie
226.	NCT04678739	Efficacy and Safety of Remdesivir and Tocilizumab for the Management of Severe COVID-19: A Randomized Controlled Trial. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04678739	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
227.	NCT04713176	Efficacy and Safety of DWJ1248 With Remdesivir in Severe COVID-19 Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04713176	A3 Falsche Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
228.	NCT04727775	Antiviral Drugs on the Treatment of SARS-CoV-2. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04727775	A5 Keine RCT
229.	NCT04728880	Remdesivir in Adults With Covid-19: Mansoura University Hospital Experience. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04728880	A5 Keine RCT
230.	NCT04738045	Comparison of Remdesivir Versus Lopinavir/ Ritonavir and Remdesivir Combination in COVID-19 Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04738045	A5 Keine RCT
231.	NCT04745351	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Remdesivir in Participants With Severely Reduced Kidney Function Who Are Hospitalized for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04745351	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
232.	NCT04779047	Comparative Therapeutic Efficacy and Safety of Different Antiviral and Anti Inflammatory Drugs in COVID-19 Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04779047	A3 Falsche Vergleichstherapie
233.	NCT04784559	Trial to Determine the Efficacy/Safety of Plitidepsin vs Control in Patients With Moderate COVID-19 Infection. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04784559	A3 Falsche Vergleichstherapie
234.	NCT04832880	Factorial Randomized Trial of Rendesivir and Baricitinib Plus Dexamethasone for COVID-19 (the AMMURAVID Trial). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04832880	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
235.	NCT04843761	ACTIV-3b: Therapeutics for Severely Ill Inpatients With COVID-19. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04843761	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
236.	NCT04847622	Study to Evaluate the Clinical Outcomes in Adults With Covid-19 Who Have Been Treated With Remdesivir. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04847622	A5 Keine RCT
237.	NCT04853901	Remdesivir Efficacy In Management Of COVID-19 Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04853901	A7 Ungeeigneter Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
238.	NCT04854837	Safety of Remdesivir Treatment in COVID-19 Patients Requiring Hemodialysis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04854837	A5 Keine RCT
239.	NCT04865237	SARS-CoV-2 Human Challenge Characterisation Study. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04865237	A5 Keine RCT
240.	NCT04871633	Effectiveness of Remdesivir in COVID-19 Patients Presenting at Mayo Hospital Lahore. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04871633	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
241.	NCT04885855	8- Versus 12-week of Sofosbuvir-ravidasvir Treatment of Chronic Hepatitis C. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04885855	A2 Falsche Intervention
242.	NCT04944082	Remdesivir- Ivermectin Combination Therapy in Severe Covid-19. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04944082	A3 Falsche Vergleichstherapie
243.	NCT04970719	Baricitinib in Hospitalized Covid-19 Patients With Diabetes Mellitus. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04970719	A3 Falsche Vergleichstherapie
244.	NCT04978259	SOLIDARITY Finland Long COVID-19. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04978259	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
245.	NCT04988035	ACTIV-5 / Big Effect Trial (BET-C) for the Treatment of COVID-19. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04988035	A3 Falsche Vergleichstherapie
246.	NCT05024006	Public Health Emergency: SOLIDARITY TRIAL Philippines. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05024006	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
247.	NCT05041907	Finding Treatments for COVID-19: A Trial of Antiviral Pharmacodynamics in Early Symptomatic COVID-19 (PLATCOV). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05041907	A7 Ungeeigneter Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
248.	PER-101-20	RANDOMIZED MASTER PROTOCOL FOR IMMUNE MODULATORS FOR TREATING COVID-19. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-101-20	A3 Falsche Vergleichstherapie

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 4-52 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 4-52 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-52 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GS9012

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>Primäres Ziel</u> Bewertung der Wirksamkeit von RDV zur Verringerung der Hospitalisierungs- und Sterberate für nichthospitalisierte Patienten mit COVID-19 in einem frühen Stadium sowie die Bewertung der Sicherheit von RDV im ambulanten Umfeld</p> <p><u>Sekundäre Ziele</u> Bewertung der Wirksamkeit von RDV zur Verringerung der Rate an MAV aufgrund von COVID-19 und Tod für nichthospitalisierte Patienten mit COVID-19 in einem frühen Stadium. Bewertung der antiviralen Wirkung von RDV auf die SARS-CoV-2-Viruslast. Auswirkung von RDV auf die Dauer und Stärke der Symptome.</p> <p><u>Hypothese</u> Es wird die Nullhypothese getestet, ob die Hospitalisierungs- und Sterberate für RDV und Placebobehandlung gleich sind.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase III, randomisiert, verblindet, multizentrisch, nicht-kontrolliert, parallel; Zuteilungsverhältnis: 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 1 vom 11. August 2020:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erweiterung des Einschlusses für Jugendliche ≥ 12 Jahre • Erweiterung der sekundären Wirksamkeitsendpunkte um den Anteil an Patienten, die bis Tag 28 Sauerstoff benötigen • Löschen des explorativen Endpunkts Anteil der Patienten, die bis Tag 14 ambulant Sauerstoff benötigen • Konkretisierung der Einschlusskriterien bezüglich Lebererkrankung • Aufnahme von detaillierten Anweisungen zur Anwendung von RDV <p>Amendment 2 vom 6. November 2020:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des primären Ziels und der zugehörigen Endpunkte hin zum Anteil an Patienten mit MAV oder Tod bis Tag 28 anstatt Hospitalisierung oder Tod • Erweiterung der sekundären Endpunkte um den Anteil an Patienten mit MAV oder Tod bis Tag 14. • Löschen des sekundären Endpunkts Zeit bis zum Abklingen von COVID-19-bedingten Symptomen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Änderung des explorativen Endpunkts Linderung (leicht oder gar nicht) der COVID-19-Symptome anhand des COVID-19-adaptierten FLU-PRO Plus. • Konkretisierung der Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich der kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Erkrankungen, des immungeschwächten Zustands, der Sauerstoffgabe und der Hospitalisierung • Konkretisierung der Kriterien bezüglich der vorhergehenden und begleitenden Medikation <p>Die Endpunkte der Studie wurden aktualisiert, um die aktuelle Belastung der klinischen Versorgung widerzuspiegeln. Der Anteil der COVID-19-Patienten, die in ein Krankenhaus eingewiesen werden, schien seit Beginn der Studie zurückgegangen zu sein; die Behandlung von Patienten mit Risikofaktoren für einen schwereren COVID-19-Verlauf schien immer häufiger ambulant zu erfolgen.</p> <p>Amendment 3 vom 12. November 2020:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erweiterung der sekundären Endpunkte um die Zeit bis zur Linderung (leicht oder gar nicht) der COVID-19-Symptome anhand des COVID-19-adaptierten FLU-PRO Plus • Änderung des explorativen Endpunkts Linderung (leicht oder gar nicht) der COVID-19-Symptome anhand des COVID-19-adaptierten FLU-PRO Plus. <p>Amendment 4 vom 14. Januar 2021:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des primären Ziels und der zugehörigen Endpunkte hin zum Anteil an Patienten mit Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod bis Tag 28 anstatt MAV oder Tod • Erweiterung der sekundären Ziele und der zugehörigen Endpunkte um die Anteile an Patienten mit MAV aufgrund von COVID-19 oder Tod bei nicht-hospitalisierten Patienten in frühem Stadium von COVID-19 • Erweiterung der sekundären Endpunkte um den kombinierten Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund COVID-19 und Tod aus jeglicher Ursache bis Tag 14. • Erweiterung der Ausschlusskriterien um eine COVID-19-Impfung <p>Die Änderungen der Ziele und Endpunkte ergaben sich aus Anmerkungen der US-Zulassungsbehörde.</p>
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bereit und in der Lage, eine schriftliche Einwilligungserklärung zu geben, oder mit einem legalen Vertreter, der eine Einwilligungserklärung geben kann • Alter ≥ 60 Jahre ODER

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Alter ≥ 18 Jahre oder zwischen ≥ 12 und < 18 Jahren mit einem Gewicht ≥ 40 kg mit mindestens einem der folgenden präexistierendem Risikofaktor für Progression oder Hospitalisierung: <ul style="list-style-type: none"> ○ Chronische Lungenerkrankung: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, moderates bis schweres Asthma, Mukoviszidose, Lungenfibrose ○ Bluthochdruck: systemisch oder pulmonal ○ Kardiovaskuläre oder zerebrovaskuläre Erkrankungen: koronare Erkrankung, angeborene Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie, Schlaganfall in der Vergangenheit ○ Diabetes mellitus: Typ 1 oder 2 ○ Adipositas (BMI ≥ 30) ○ Immungeschwächter Zustand ○ Chronische Nierenerkrankung in jedem Stadium ○ Chronische Lebererkrankung ○ Aktuelle Krebserkrankung ○ Sichelzellanämie • Durch PCR-Test, weniger als vier Tage vor Randomisierung, bestätigte SARS-CoV-2-Infektion • Mind. ein COVID-19-Symptom seit höchstens 7 Tage vor Randomisierung (Fieber, Husten, Müdigkeit, Kurzatmigkeit, Halsschmerzen, Kopfschmerzen, Myalgie/Arthralgie) • Patienten haben keinen zusätzlichen Sauerstoff erhalten, benötigen ihn nicht und es wird auch nicht erwartet, dass er benötigt werden wird. • Patienten benötigen keine Hospitalisierung (definiert als Akutversorgung für mind. 24 Stunden) • Patienten im zeugungs- bzw. gebärfähigen Alter und heterosexuellem Geschlechtsverkehr müssen zustimmen, eine im Protokoll spezifizierte Verhütungsmethode während heterosexueller Aktivitäten zu verwenden <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Teilnahme an einer anderen klinischen Studie zur Untersuchung eines Wirkstoffs für die Behandlung der COVID-19 • Vorherige Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 • Gleichzeitige Behandlung mit einem Wirkstoff mit tatsächlicher oder möglicher direkter antiviraler Aktivität gegen SARS-CoV-2 oder Verabreichung eines Impfstoffs gegen SARS-CoV-2 oder COVID-19 • ALT oder AST $> 5 \times$ ULN bei Screening oder innerhalb von 90 Tagen nach Screening

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Kreatinin-Clearance < 30 mL/min beim Screening oder < 90 Tage davor anhand der Cockcroft-Gault-Formel für Patienten ≥18 Jahre oder eGFR < 30 mL/min/1,73m² beim Screening oder <90 Tage davor anhand der Schwartz-Formel für Patienten <18 Jahre. • Stillende Frauen • Bekannte Hypersensitivität gegenüber der Studienbehandlung, den Metaboliten oder Rezepturhilfsstoffen • Einnahme oder geplante Einnahme ausgeschlossener Medikation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	64 Studienzentren in Dänemark (5), Spanien (2), Großbritannien (2) und USA (55)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Teilnehmer des Verumarms erhalten an Tag 1 i.v. RDV 200 mg, gefolgt von i.v. RDV 100 mg an den Tagen 2 und 3. Die Teilnehmer des Vergleichsarms erhalten i.v. Placebo an den Tagen 1 bis 3.
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	<p>Primäre Zielkriterien</p> <p>Kombinierter Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 und Tod aus jeglicher Ursache bis Tag 28.</p> <p>Anteil an Patienten mit UE unter der Behandlung.</p> <p>Sekundäre Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kombiniertes Endpunkt aus MAV aufgrund von COVID und Tod aus jeglicher Ursache bis Tag 28. • Tod aus jeglicher Ursache bis Tag 28. • Anteil an hospitalisierten Patienten bis Tag 28. • Kombiniertes Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 und Tod aus jeglicher Ursache bis Tag 14. • Kombiniertes Endpunkt aus MAV aufgrund von COVID und Tod aus jeglicher Ursache bis Tag 14. • Zeitlich gewichtete mittlere Veränderung der SARS-CoV-2 Viruslast von Baseline bis Tag 7. • Zeit bis zur Linderung (leicht oder gar nicht) der COVID-19-Symptome anhand des COVID-19-adaptierten FLU-PRO Plus. • Anteil an Patienten mit Verschlechterung hin zur Sauerstoffgabe bis Tag 28.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Eine Stichprobengröße von 1.264 Teilnehmern (632 in jeder Gruppe bei einer 1:1-Randomisierung) erreicht eine statistische Power von >90%, um ein Verhältnis von 0,55 (RDV zu Placebo anhand der Hospitalisierungs- oder Sterberate entsprechend eines

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Hazard Ratios von 0,534) bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 unter der Annahme einer Hospitalisierungs- oder Sterberate von 9,3 % (12 % im Placebo- und 6,6% im RDV-Arm) und einer Abbruchrate von 5%.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Ein geplanter Review der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten durch ein multidisziplinäres DMC wurde aufgrund des Aufnahmestops nach 584 Patienten durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	IXRS
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifiziert wurde nach Region (USA vs. Nicht-USA), Alter (<60 Jahre vs. ≥60 Jahre) und Bewohner in einer Pflegeeinrichtung (ja vs. nein).
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 stratifizierte Randomisierung mittels IXRS
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?	IXRS 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) Ja b) Ja c) Ja
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Im Kontrollarm wurde Placebo-to-Match RDV verwendet.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Populationen <u>FAS</u> : alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben; primäres Analyse-Set für Wirksamkeits-Analysen, die Analyse erfolgt entsprechend der durch die Randomisierung zugewiesenen Behandlungsgruppe. <u>mFAS</u> : alle Patienten, die in die Studie randomisiert wurden, mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben und unter Protokoll Amendment 2 oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>später eingeschlossen wurden. Die Analyse erfolgt entsprechend der durch die Randomisierung zugewiesenen Behandlungsgruppe.</p> <p><u>Safety-Analyse-Set</u>: alle Patienten, die in die Studie randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben. Die Analyse erfolgt entsprechend der Behandlung, die die Patienten erhalten haben; primäres Analyse-Set für Sicherheits-Analysen</p> <p><u>Fehlende Werte</u></p> <p>Fehlende Werte bezüglich Alter, Laborwerte und SARS-CoV-2-Viruslast wurden imputiert.</p> <p><u>Demografie und Baseline-Charakteristika</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusammenfassung mittels prozentualem Anteil der Patienten (bei kategorialen Daten) bzw. deskriptiver Statistiken (bei kontinuierlichen Daten) • Vergleich der Behandlungsgruppen in mittels CMH-Test (bei kategorialen Daten) bzw. Wilcoxon-Rangsummen-Test (bei kontinuierlichen Daten) <p><u>Wirksamkeitsanalysen</u></p> <p><u>Primäre Analyse des primären Endpunkts:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Analyse unter Verwendung eines Cox-Modells mit Stratifizierungsfaktoren als Kovariaten • Bei Studienabbruch durch den Patienten vor Tag 28 oder fehlendem Hospitalisierungsstatus wird der Patient zum letzten Studientag oder Tag 28 zensiert (je nachdem, welcher Zeitpunkt früher eintritt) • Bei nicht COVID-19-bezogenen Krankenhausaufenthalt und Tod ohne COVID-19-bezogener Krankenhausaufenthalt werden das Todesdatum und der Status für die primäre Analyse für diesen Teilnehmer verwendet • Nullhypothese: Das Risiko einer Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod aus jeglichen Ursachen bis Tag 28 ist unter beiden Behandlungen identisch (d. h. HR=1) • Berechnung des HR inkl. 95%-KI und p-Wert <p><u>Sekundäre Analyse des primären Endpunkts:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Analyse unter Verwendung eines CMH-Tests mit Baselinestratifizierung <p><u>Analyse der weiteren Endpunkte von Interesse:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Primäres Analyseset der sekundären Endpunkte ist das FAS. Für sekundäre Endpunkte bzgl. des kombinierten Endpunkts MAV aufgrund von COVID-19 oder Tod wird das mFAS verwendet. • Mortalität aus allen Gründen zu Tag 28 mittels Fishers exaktem Test

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der hospitalisierten Patienten mittels Kaplan-Meier-Methode und Vergleich mittels Log-Rank-Test und HR inkl. 95%-KI • Anteil der Patienten, die beatmet werden müssen, mittels Fishers exaktem Test • Zeit bis zum Abklingen der Baseline-COVID-19-Symptome mittels Kaplan-Meier-Produktlimit • Änderungen der SARS-CoV-2 –Viruslast von Baseline zu Tag 7 mittels als ANCOVA mit Baseline-Viruslast als Kovariate <p><u>Sicherheitsanalysen</u></p> <p><u>Unerwünschte Ereignisse:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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, 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 • 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 <p><u>Laborauswertungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p><u>Pharmakokinetische Analysen</u></p> <p>Zusammenfassung von Plasmakonzentrationen und PK-Parameter (sofern möglich) von RDV und Metaboliten mittels deskriptiver Statistiken</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><u>Subgruppenanalysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Region: USA vs. Nicht-USA • Alter: <60 Jahre vs. ≥ 60 Jahre • Bewohner in einer Pflegeeinrichtung: ja vs. nein • Geschlecht: männlich vs. weiblich

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Ethnie: Asiatisch vs. schwarz vs. kaukasisch vs. andere Risikofaktoren zu Baseline COVID-Symptome zu Baseline
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	<u>RDV-3d</u> a) 292 b) 279 c) 279 <u>Placebo</u> a) 292 b) 283 c) 283
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: 18. September 2020 Letzte Beobachtung des letzten Patienten: 06. Mai 2021
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Gestoppt aufgrund sinkender COVID-19-Zahlen, erhöhte Verfügbarkeit monoklonaler Antikörper als Alternative zu Placebo und erhöhte Impfrate bei Hochrisikopatienten.
a: Nach CONSORT 2010. ALT=Alanin-Aminotransferase, ANCOVA=Kovarianzanalyse, AST=Aspartat-Aminotransferase, BMI=Body Mass Index, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, CONSORT=Consolidated Standards of Reporting Trials, CoV=Coronavirus, COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, d=Tag, DAIDS=Division of Acquired Immunodeficiency Syndrome, DMC=Data Monitoring Committee, eGFR=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, FAS=Full-Analysis-Set, FLU-PRO=Influenza Patient-Reported Outcome, HLT=High Level Group Term, HLT=High Level Term, HR=Hazard Ratio, i.v.=Intravenös, IXRS=Interaktives Sprach-/Webdialogsystem, KI=Konfidenzintervall, LLT=Lower Level Term, MAV=Arztkontakt, MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities, mFAS=Modified Full-Analysis-Set, PCR=Polymerase-Kettenreaktion, PK=Pharmakokinetik, PT=Preferred Term, RDV=Remdesivir, SARS=Severe Acute Respiratory Syndrome, SOC=System Organ Class, 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.

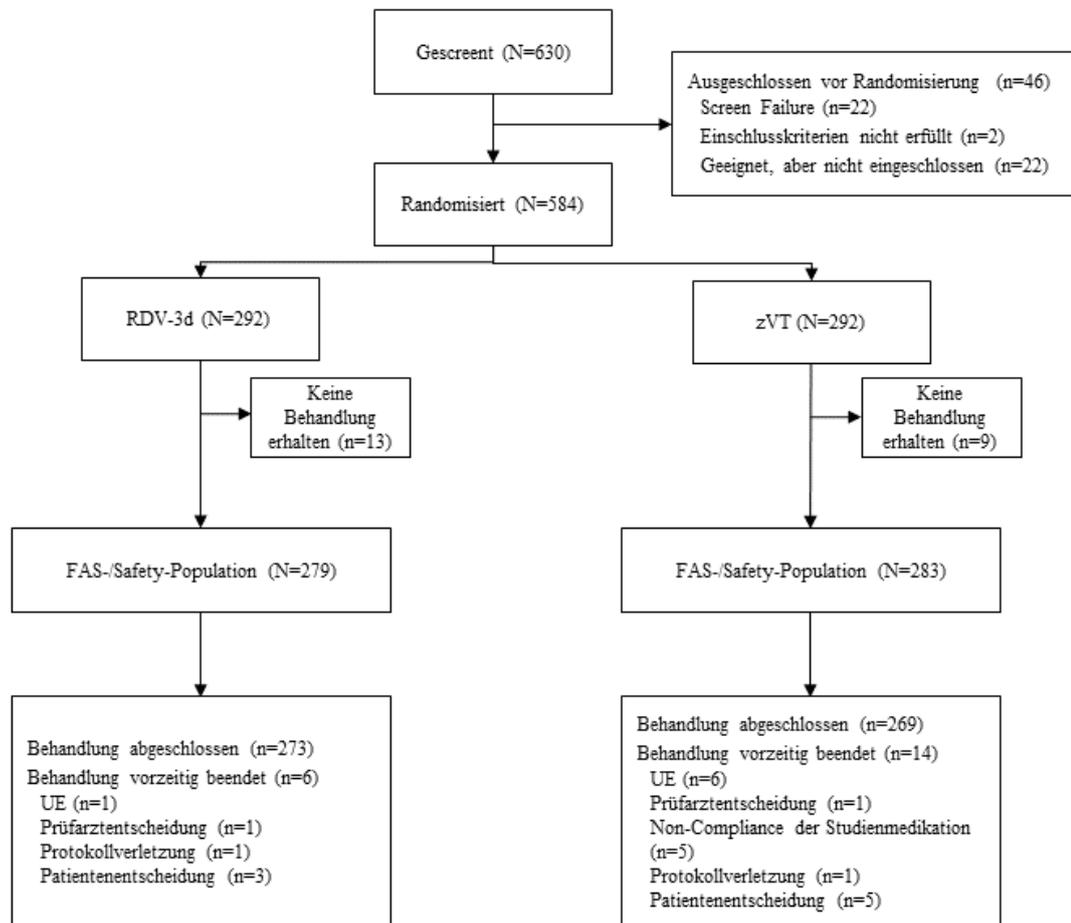


Abbildung 7 (Anhang): Flow-Chart der Studie GS9012

d=Tag, FAS=Full-Analysis-Set, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten in der Kategorie, RDV=Remdesivir, UE=Unerwünschtes Ereignis, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

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 4-53 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GS9012

Studie: GS9012 _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie GS9012	CSR

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:

Die Studie wurde randomisiert durchgeführt.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

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 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:

Die Patienten waren gegenüber der Gruppenzugehörigkeit verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Prüfärzte waren gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten verblindet.

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:

Da in der Studie GS9012 ein IXRS zur Randomisierung verwendet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde und die Gruppenzuteilung verdeckt war. Es waren sowohl die Patienten als auch die Prüfärzte gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten verblindet.

Der im Original-Protokoll spezifizierte primäre Endpunkt „Kombinierter Endpunkt aus Hospitalisierung oder Tod aus jeglichem Grund zu Tag 14“ wurde in Amendment 2 des Protokolls geändert zu „Kombinierter Endpunkt aus Arztbesuch aus jeglichem Grund oder Tod zu Tag 28“, auch die sekundären und explorativen Endpunkte wurden angepasst, um die aktuelle Belastung der klinischen Versorgung widerzuspiegeln. Der Anteil der COVID-19-Patienten, die in ein Krankenhaus eingewiesen werden, schien seit Beginn der Studie zurückgegangen zu sein; die Behandlung von Patienten mit Risikofaktoren für einen schwereren Verlauf schien immer häufiger ambulant zu erfolgen. In Amendment 4 wurde der primäre Endpunkt wieder zurückgeändert zu „Kombinierter Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod aus jeglicher Ursache bis Tag 28“, auch die sekundären Endpunkte wurden nochmals erweitert; diese Änderungen ergaben sich aus Anmerkungen der US-Zulassungsbehörde. Es wird nicht davon ausgegangen, dass die Änderungen der Endpunkte Einfluss auf das Verzerrungspotenzial haben, da es sich hierbei um objektive und klar messbare Endpunkte handelt, deren Anpassungen gut begründet sind. Der finale primäre Endpunkt entspricht dem ursprünglichen Endpunkt mit der Ausnahme, dass er zu Tag 28 und nicht zu Tag 14 erhoben wird.

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.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet.

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 neinAngaben 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:

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.

Endpunkt: Klinischer Status**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben 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:

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.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben 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:

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 deshalb 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 Patientenzahlen 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

Anhang 4-G1: Weitere Ergebnisse aus Endpunkten - RCT

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

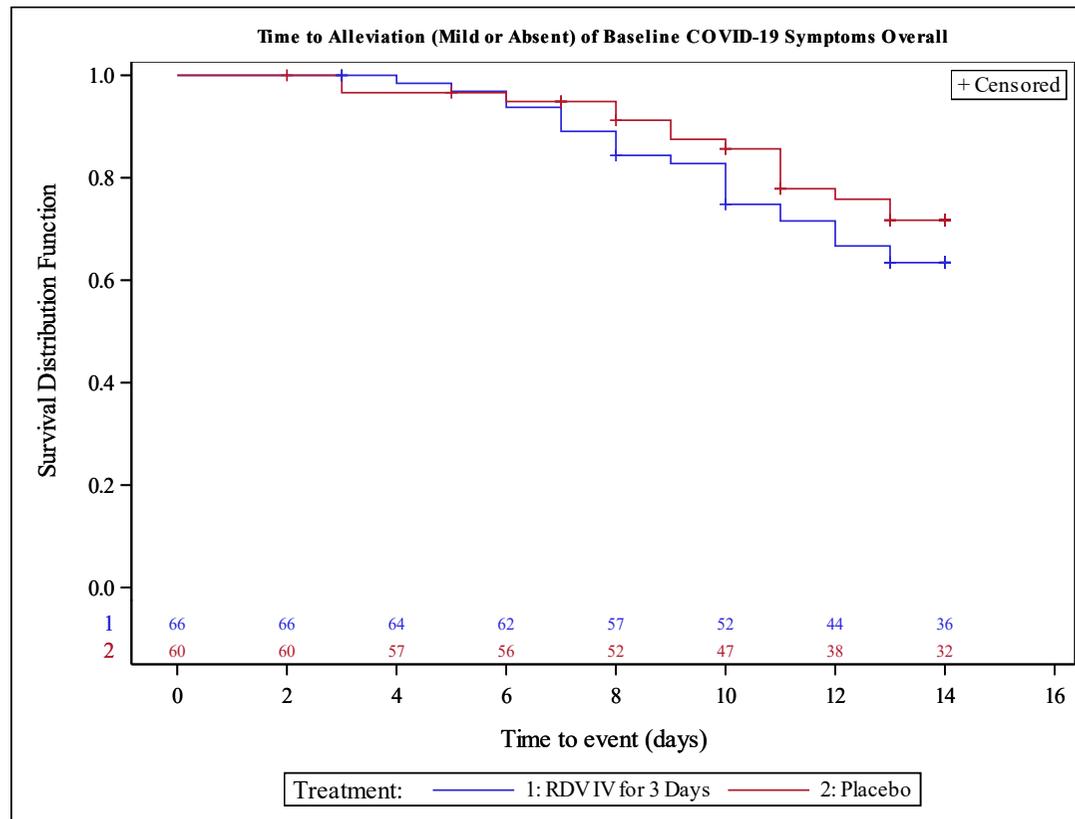
Gilead Sciences, Inc.
 Study GS-US-540-9012 - (Cutoff Date: 06MAY2021)
 Study population
 Time to Alleviation (Mild or Absent) of Baseline COVID-19 Symptoms Overall
 Full Analysis Set

	RDV IV for 3 Days (N=66)	Placebo (N=60)
Number of subjects with events, n (%)	23 (34.8)	15 (25.0)
Number of censored subjects, n (%)	43 (65.2)	45 (75.0)
Kaplan-Meier Quartiles of Time to Event (days)		
25%-ile (95% CI)	10.0 (8.0, 13.0)	13.0 (10.0, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified Analysis RDV IV for 3 Days vs. Placebo		
Hazard Ratio (95% CI), p-value	1.40 (0.73, 2.69); p=0.3060	
p-value from log-rank test	0.2987	
Unstratified Analysis RDV IV for 3 Days vs. Placebo		
Hazard Ratio (95% CI), p-value	1.40 (0.73, 2.68); p=0.3149	
p-value from log-rank test	0.3042	

95% CI for Kaplan-Meier Quartiles computed using the method of Brookmeyer and Crowley.
 Hazard ratios with 95% Wald confidence interval and p-value estimated using Cox regression model with treatment as covariate.
 2-sided log-rank test used.
 Stratification factors: Residence in a skilled nursing facility (yes vs no), participant's age (< 60 vs >= 60 years), and region (US vs ex-US).'
 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: 15DEC2021

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
 Study GS-US-540-9012 - (Cutoff Date: 06MAY2021)
 Study population
 Kaplan-Meier Plot of Time to Alleviation (Mild or Absent) of Baseline COVID-19 Symptoms Overall
 Full Analysis Set



Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

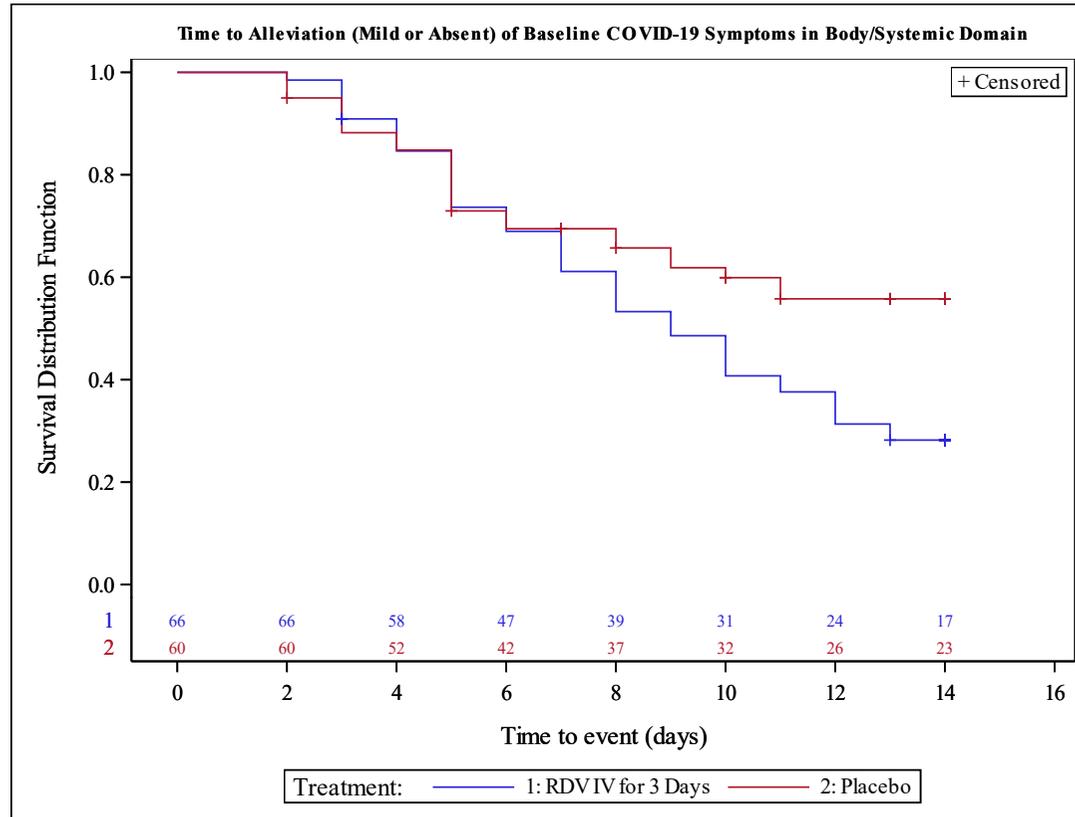
Gilead Sciences, Inc.
 Study GS-US-540-9012 - (Cutoff Date: 06MAY2021)
 Study population
 Time to Alleviation (Mild or Absent) of Baseline COVID-19 Symptoms in Body/Systemic Domain
 Full Analysis Set

	RDV IV for 3 Days (N=66)	Placebo (N=60)
Number of subjects with events, n (%)	46 (69.7)	25 (41.7)
Number of censored subjects, n (%)	20 (30.3)	35 (58.3)
Kaplan-Meier Quartiles of Time to Event (days)		
25%-ile (95% CI)	5.0 (4.0, 7.0)	5.0 (4.0, 9.0)
Median (95% CI)	9.0 (7.0, 11.0)	NE (9.0, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (12.0, NE)	NE (NE, NE)
Stratified Analysis RDV IV for 3 Days vs. Placebo		
Hazard Ratio (95% CI), p-value	1.83 (1.12, 2.97); p=0.0157	
p-value from log-rank test	0.0126	
Unstratified Analysis RDV IV for 3 Days vs. Placebo		
Hazard Ratio (95% CI), p-value	1.76 (1.08, 2.86); p=0.0236	
p-value from log-rank test	0.0173	

95% CI for Kaplan-Meier Quartiles computed using the method of Brookmeyer and Crowley.
 Hazard ratios with 95% Wald confidence interval and p-value estimated using Cox regression model with treatment as covariate.
 2-sided log-rank test used.
 Stratification factors: Residence in a skilled nursing facility (yes vs no), participant's age (< 60 vs >= 60 years), and region (US vs ex-US).'
 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: 15DEC2021

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
 Study GS-US-540-9012 - (Cutoff Date: 06MAY2021)
 Study population
 Kaplan-Meier Plot of Time to Alleviation (Mild or Absent) of Baseline COVID-19 Symptoms in Body/Systemic Domain
 Full Analysis Set



Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

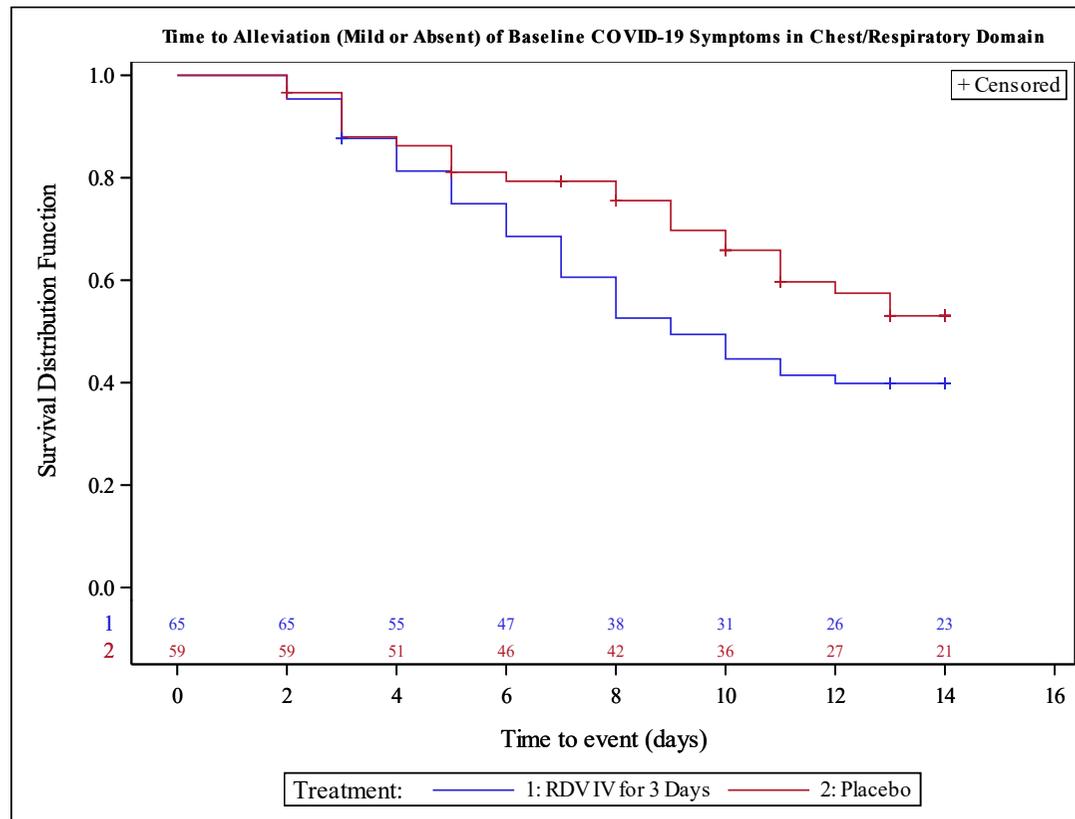
Gilead Sciences, Inc.
 Study GS-US-540-9012 - (Cutoff Date: 06MAY2021)
 Study population
 Time to Alleviation (Mild or Absent) of Baseline COVID-19 Symptoms in Chest/Respiratory Domain
 Full Analysis Set

	RDV IV for 3 Days (N=65)	Placebo (N=59)
Number of subjects with events, n (%)	38 (58.5)	25 (42.4)
Number of censored subjects, n (%)	27 (41.5)	34 (57.6)
Kaplan-Meier Quartiles of Time to Event (days)		
25%-ile (95% CI)	5.0 (4.0, 7.0)	9.0 (4.0, 11.0)
Median (95% CI)	9.0 (7.0, NE)	NE (11.0, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified Analysis RDV IV for 3 Days vs. Placebo		
Hazard Ratio (95% CI), p-value	1.59 (0.96, 2.64); p=0.0719	
p-value from log-rank test	0.0595	
Unstratified Analysis RDV IV for 3 Days vs. Placebo		
Hazard Ratio (95% CI), p-value	1.55 (0.94, 2.57); p=0.0887	
p-value from log-rank test	0.0774	

95% CI for Kaplan-Meier Quartiles computed using the method of Brookmeyer and Crowley.
 Hazard ratios with 95% Wald confidence interval and p-value estimated using Cox regression model with treatment as covariate.
 2-sided log-rank test used.
 Stratification factors: Residence in a skilled nursing facility (yes vs no), participant's age (< 60 vs >= 60 years), and region (US vs ex-US).'
 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: 15DEC2021

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
 Study GS-US-540-9012 - (Cutoff Date: 06MAY2021)
 Study population
 Kaplan-Meier Plot of Time to Alleviation (Mild or Absent) of Baseline COVID-19 Symptoms in Chest/Respiratory Domain
 Full Analysis Set



Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

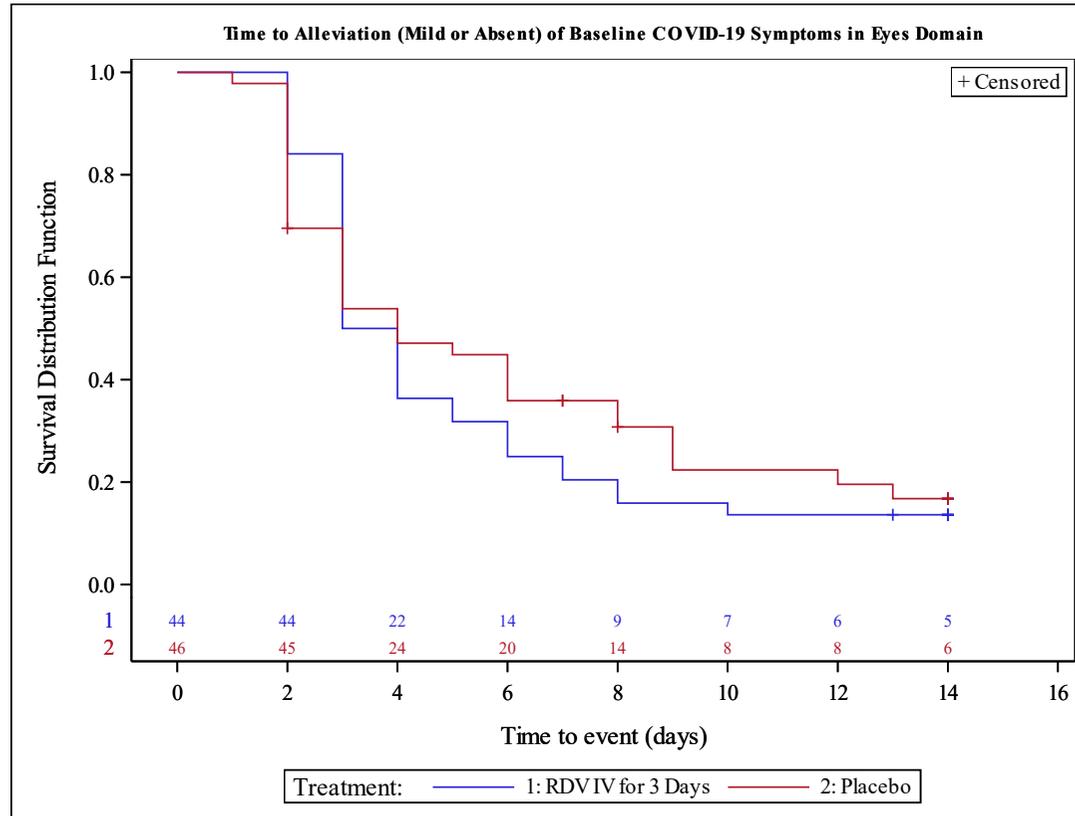
Gilead Sciences, Inc.
 Study GS-US-540-9012 - (Cutoff Date: 06MAY2021)
 Study population
 Time to Alleviation (Mild or Absent) of Baseline COVID-19 Symptoms in Eyes Domain
 Full Analysis Set

	RDV IV for 3 Days (N=44)	Placebo (N=46)
Number of subjects with events, n (%)	38 (86.4)	36 (78.3)
Number of censored subjects, n (%)	6 (13.6)	10 (21.7)
Kaplan-Meier Quartiles of Time to Event (days)		
25%-ile (95% CI)	3.0 (2.0, 3.0)	2.0 (2.0, 3.0)
Median (95% CI)	3.5 (3.0, 5.0)	4.0 (3.0, 6.0)
75%-ile (95% CI)	6.5 (4.0, NE)	9.0 (6.0, NE)
Stratified Analysis RDV IV for 3 Days vs. Placebo		
Hazard Ratio (95% CI), p-value	1.07 (0.67, 1.69); p=0.7779	
p-value from log-rank test	0.7392	
Unstratified Analysis RDV IV for 3 Days vs. Placebo		
Hazard Ratio (95% CI), p-value	1.13 (0.72, 1.79); p=0.5961	
p-value from log-rank test	0.5520	

95% CI for Kaplan-Meier Quartiles computed using the method of Brookmeyer and Crowley.
 Hazard ratios with 95% Wald confidence interval and p-value estimated using Cox regression model with treatment as covariate.
 2-sided log-rank test used.
 Stratification factors: Residence in a skilled nursing facility (yes vs no), participant's age (< 60 vs >= 60 years), and region (US vs ex-US).'
 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: 15DEC2021

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
 Study GS-US-540-9012 - (Cutoff Date: 06MAY2021)
 Study population
 Kaplan-Meier Plot of Time to Alleviation (Mild or Absent) of Baseline COVID-19 Symptoms in Eyes Domain
 Full Analysis Set



Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

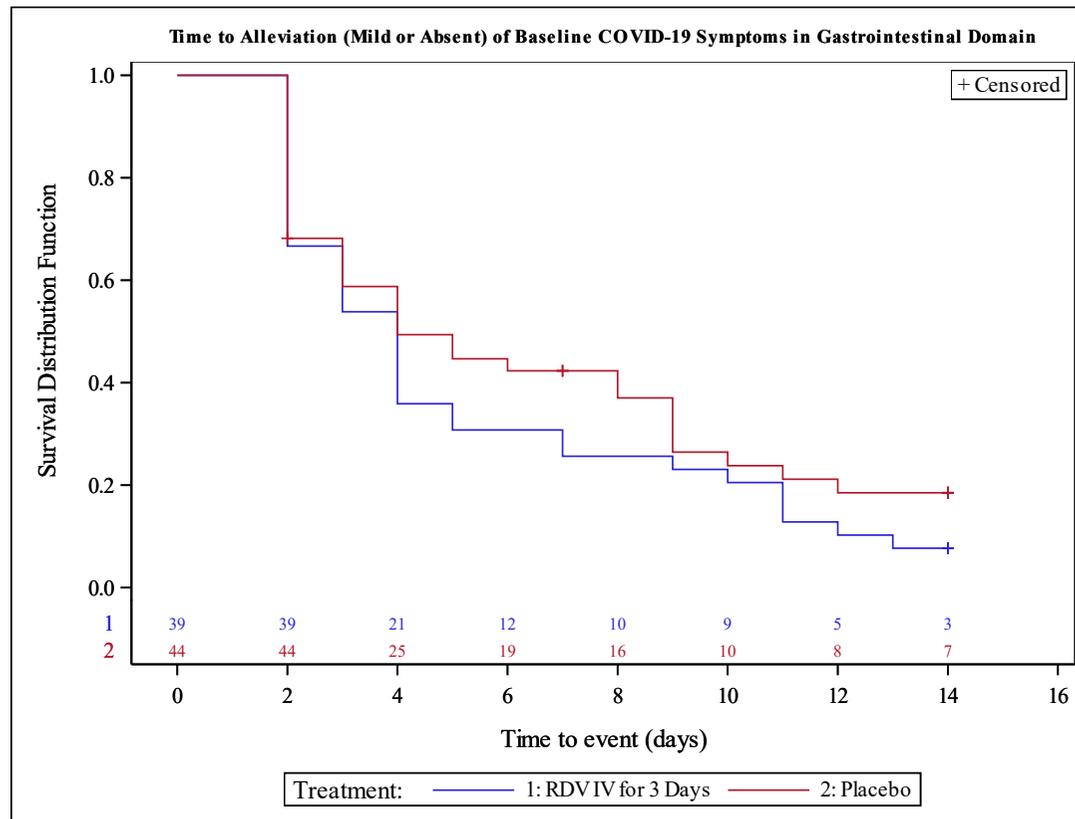
Gilead Sciences, Inc.
 Study GS-US-540-9012 - (Cutoff Date: 06MAY2021)
 Study population
 Time to Alleviation (Mild or Absent) of Baseline COVID-19 Symptoms in Gastrointestinal Domain
 Full Analysis Set

	RDV IV for 3 Days (N=39)	Placebo (N=44)
Number of subjects with events, n (%)	36 (92.3)	34 (77.3)
Number of censored subjects, n (%)	3 (7.7)	10 (22.7)
Kaplan-Meier Quartiles of Time to Event (days)		
25%-ile (95% CI)	2.0 (2.0, 3.0)	2.0 (2.0, 3.0)
Median (95% CI)	4.0 (2.0, 5.0)	4.0 (3.0, 9.0)
75%-ile (95% CI)	9.0 (4.0, 12.0)	10.0 (8.0, NE)
Stratified Analysis RDV IV for 3 Days vs. Placebo		
Hazard Ratio (95% CI), p-value	1.28 (0.80, 2.06); p=0.3048	
p-value from log-rank test	0.2334	
Unstratified Analysis RDV IV for 3 Days vs. Placebo		
Hazard Ratio (95% CI), p-value	1.29 (0.81, 2.06); p=0.2871	
p-value from log-rank test	0.2293	

95% CI for Kaplan-Meier Quartiles computed using the method of Brookmeyer and Crowley.
 Hazard ratios with 95% Wald confidence interval and p-value estimated using Cox regression model with treatment as covariate.
 2-sided log-rank test used.
 Stratification factors: Residence in a skilled nursing facility (yes vs no), participant's age (< 60 vs >= 60 years), and region (US vs ex-US).'
 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: 15DEC2021

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
 Study GS-US-540-9012 - (Cutoff Date: 06MAY2021)
 Study population
 Kaplan-Meier Plot of Time to Alleviation (Mild or Absent) of Baseline COVID-19 Symptoms in Gastrointestinal Domain
 Full Analysis Set



Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

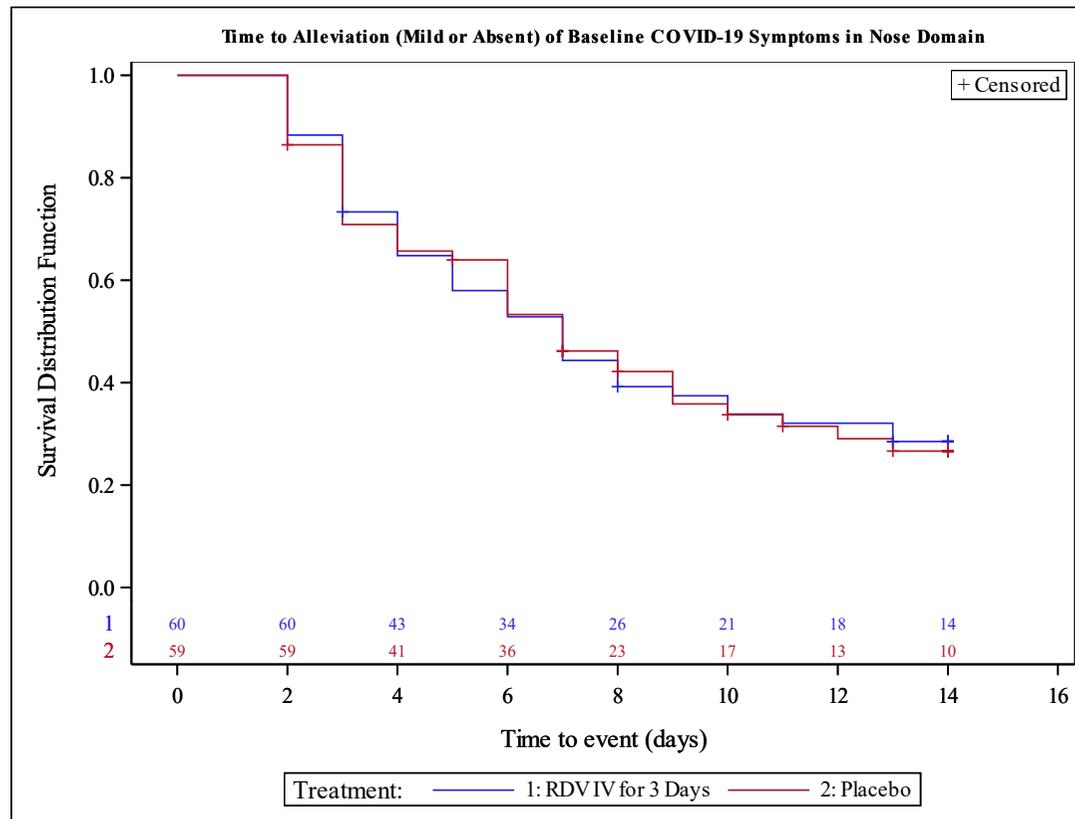
Gilead Sciences, Inc.
 Study GS-US-540-9012 - (Cutoff Date: 06MAY2021)
 Study population
 Time to Alleviation (Mild or Absent) of Baseline COVID-19 Symptoms in Nose Domain
 Full Analysis Set

	RDV IV for 3 Days (N=60)	Placebo (N=59)
Number of subjects with events, n (%)	42 (70.0)	40 (67.8)
Number of censored subjects, n (%)	18 (30.0)	19 (32.2)
Kaplan-Meier Quartiles of Time to Event (days)		
25%-ile (95% CI)	3.0 (3.0, 5.0)	3.0 (2.0, 5.0)
Median (95% CI)	7.0 (5.0, 9.0)	7.0 (6.0, 9.0)
75%-ile (95% CI)	NE (10.0, NE)	NE (9.0, NE)
Stratified Analysis RDV IV for 3 Days vs. Placebo		
Hazard Ratio (95% CI), p-value	0.97 (0.63, 1.50); p=0.8830	
p-value from log-rank test	0.8952	
Unstratified Analysis RDV IV for 3 Days vs. Placebo		
Hazard Ratio (95% CI), p-value	0.99 (0.64, 1.52); p=0.9523	
p-value from log-rank test	0.9495	

95% CI for Kaplan-Meier Quartiles computed using the method of Brookmeyer and Crowley.
 Hazard ratios with 95% Wald confidence interval and p-value estimated using Cox regression model with treatment as covariate.
 2-sided log-rank test used.
 Stratification factors: Residence in a skilled nursing facility (yes vs no), participant's age (< 60 vs >= 60 years), and region (US vs ex-US).'
 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: 15DEC2021

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
 Study GS-US-540-9012 - (Cutoff Date: 06MAY2021)
 Study population
 Kaplan-Meier Plot of Time to Alleviation (Mild or Absent) of Baseline COVID-19 Symptoms in Nose Domain
 Full Analysis Set



Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

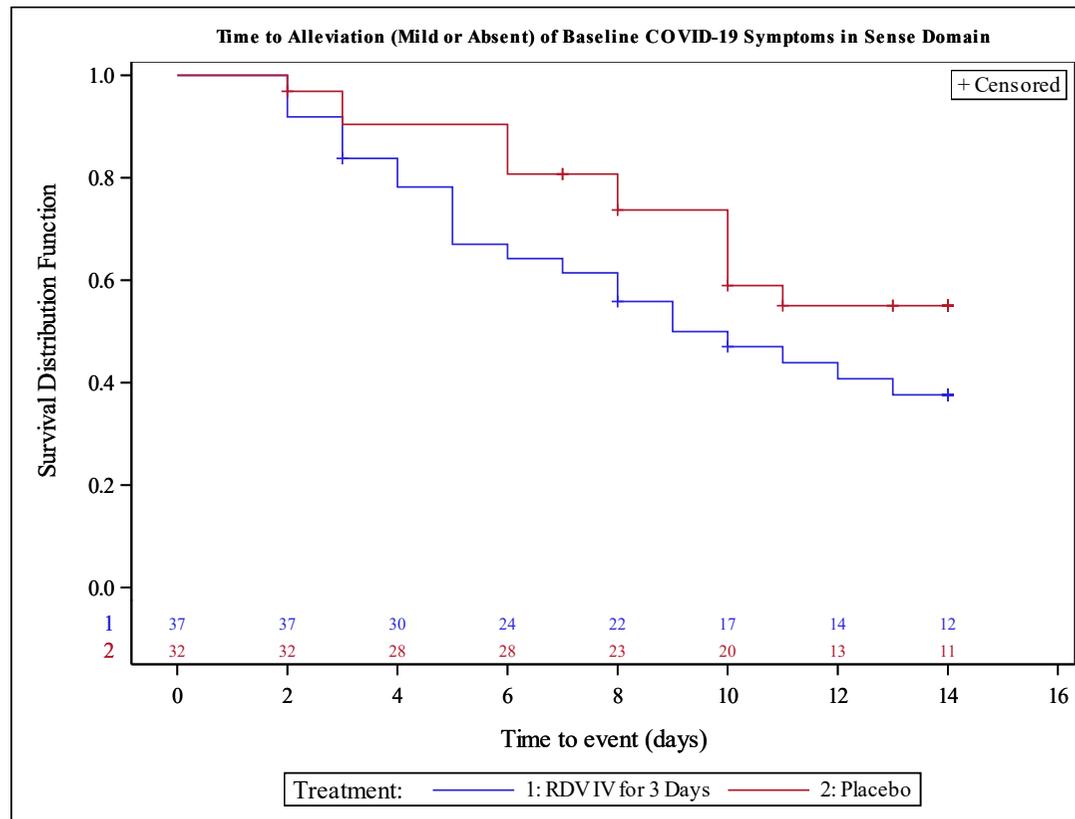
Gilead Sciences, Inc.
 Study GS-US-540-9012 - (Cutoff Date: 06MAY2021)
 Study population
 Time to Alleviation (Mild or Absent) of Baseline COVID-19 Symptoms in Sense Domain
 Full Analysis Set

	RDV IV for 3 Days (N=37)	Placebo (N=32)
Number of subjects with events, n (%)	22 (59.5)	13 (40.6)
Number of censored subjects, n (%)	15 (40.5)	19 (59.4)
Kaplan-Meier Quartiles of Time to Event (days)		
25%-ile (95% CI)	5.0 (3.0, 8.0)	8.0 (3.0, 10.0)
Median (95% CI)	9.0 (5.0, NE)	NE (10.0, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (12.0, NE)	NE (NE, NE)
Stratified Analysis RDV IV for 3 Days vs. Placebo		
Hazard Ratio (95% CI), p-value	1.67 (0.84, 3.34); p=0.1467	
p-value from log-rank test	0.1407	
Unstratified Analysis RDV IV for 3 Days vs. Placebo		
Hazard Ratio (95% CI), p-value	1.71 (0.86, 3.40); p=0.1244	
p-value from log-rank test	0.1096	

95% CI for Kaplan-Meier Quartiles computed using the method of Brookmeyer and Crowley.
 Hazard ratios with 95% Wald confidence interval and p-value estimated using Cox regression model with treatment as covariate.
 2-sided log-rank test used.
 Stratification factors: Residence in a skilled nursing facility (yes vs no), participant's age (< 60 vs >= 60 years), and region (US vs ex-US).'
 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: 15DEC2021

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
 Study GS-US-540-9012 - (Cutoff Date: 06MAY2021)
 Study population
 Kaplan-Meier Plot of Time to Alleviation (Mild or Absent) of Baseline COVID-19 Symptoms in Sense Domain
 Full Analysis Set



Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

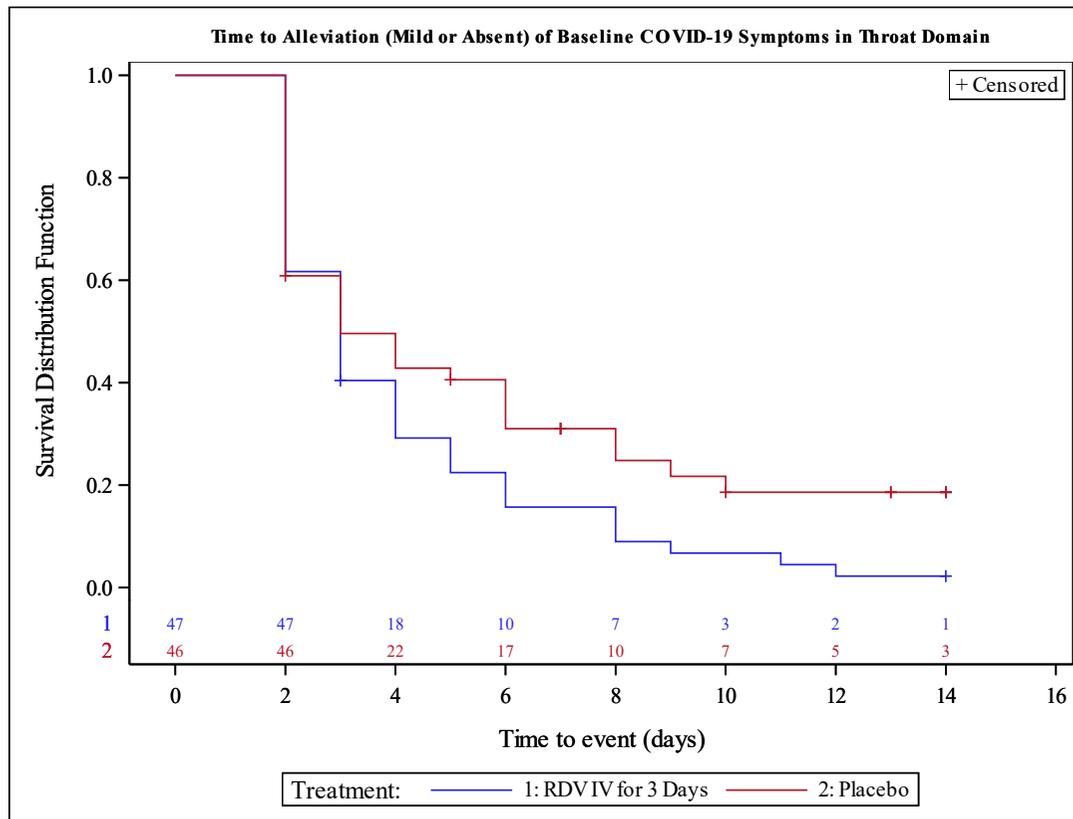
Gilead Sciences, Inc.
 Study GS-US-540-9012 - (Cutoff Date: 06MAY2021)
 Study population
 Time to Alleviation (Mild or Absent) of Baseline COVID-19 Symptoms in Throat Domain
 Full Analysis Set

	RDV IV for 3 Days (N=47)	Placebo (N=46)
Number of subjects with events, n (%)	45 (95.7)	35 (76.1)
Number of censored subjects, n (%)	2 (4.3)	11 (23.9)
Kaplan-Meier Quartiles of Time to Event (days)		
25%-ile (95% CI)	2.0 (NE, NE)	2.0 (NE, NE)
Median (95% CI)	3.0 (2.0, 4.0)	3.0 (2.0, 6.0)
75%-ile (95% CI)	5.0 (4.0, 8.0)	8.0 (6.0, NE)
Stratified Analysis RDV IV for 3 Days vs. Placebo		
Hazard Ratio (95% CI), p-value	1.38 (0.88, 2.16); p=0.1574	
p-value from log-rank test	0.1007	
Unstratified Analysis RDV IV for 3 Days vs. Placebo		
Hazard Ratio (95% CI), p-value	1.47 (0.94, 2.29); p=0.0910	
p-value from log-rank test	0.0446	

95% CI for Kaplan-Meier Quartiles computed using the method of Brookmeyer and Crowley.
 Hazard ratios with 95% Wald confidence interval and p-value estimated using Cox regression model with treatment as covariate.
 2-sided log-rank test used.
 Stratification factors: Residence in a skilled nursing facility (yes vs no), participant's age (< 60 vs >= 60 years), and region (US vs ex-US).'
 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: 15DEC2021

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
 Study GS-US-540-9012 - (Cutoff Date: 06MAY2021)
 Study population
 Kaplan-Meier Plot of Time to Alleviation (Mild or Absent) of Baseline COVID-19 Symptoms in Throat Domain
 Full Analysis Set



Kaplan-Meier Plots for subgroups are generated if p-value for interaction is significant (alpha=0.05)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
 Study GS-US-540-9012 - (Cutoff Date: 06MAY2021)
 Study population
 Change from Baseline of FLU-PRO Plus - Total Score
 Full Analysis Set

Timepoint	RDV IV for 3 Days (N=184)				Placebo (N=182)				RDV IV for 3 Days vs. Placebo		
	Value at Timepoint		Change from Baseline		Value at Timepoint		Change from Baseline		Mean Difference of Change from Baseline (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI)
	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)			
Baseline	66	0.98 (0.57)			61	1.19 (0.64)					
Day 2	172	0.83 (0.49)	61	-0.14 (0.35)	176	0.80 (0.55)	57	-0.24 (0.42)	0.11 (-0.04, 0.25)	0.1455	0.27 (-0.09, 0.63)
Day 3	184	0.64 (0.45)	62	-0.38 (0.43)	182	0.70 (0.48)	57	-0.39 (0.46)	0.01 (-0.15, 0.17)	0.8846	0.03 (-0.33, 0.39)
Day 4	171	0.58 (0.43)	55	-0.40 (0.45)	157	0.59 (0.46)	48	-0.51 (0.47)	0.11 (-0.07, 0.29)	0.2403	0.23 (-0.16, 0.62)
Day 5	163	0.50 (0.48)	53	-0.47 (0.52)	150	0.57 (0.46)	44	-0.55 (0.50)	0.09 (-0.12, 0.29)	0.4038	0.17 (-0.23, 0.57)
Day 6	172	0.44 (0.44)	53	-0.53 (0.47)	145	0.51 (0.46)	44	-0.65 (0.48)	0.12 (-0.07, 0.31)	0.2164	0.25 (-0.15, 0.65)
Day 7	172	0.40 (0.44)	57	-0.61 (0.50)	166	0.52 (0.50)	49	-0.64 (0.54)	0.04 (-0.16, 0.23)	0.7274	0.07 (-0.31, 0.45)
Day 8	167	0.36 (0.38)	50	-0.67 (0.46)	151	0.46 (0.45)	46	-0.69 (0.50)	0.03 (-0.17, 0.22)	0.7961	0.05 (-0.35, 0.45)
Day 9	155	0.31 (0.32)	49	-0.64 (0.50)	146	0.44 (0.45)	44	-0.74 (0.53)	0.10 (-0.11, 0.31)	0.3475	0.19 (-0.21, 0.60)
Day 10	167	0.33 (0.46)	54	-0.63 (0.45)	138	0.38 (0.42)	46	-0.76 (0.55)	0.12 (-0.08, 0.32)	0.2229	0.25 (-0.15, 0.64)
Day 11	159	0.30 (0.38)	49	-0.75 (0.54)	129	0.36 (0.39)	45	-0.75 (0.52)	-0.00 (-0.22, 0.21)	0.9927	-0.00 (-0.41, 0.40)
Day 12	148	0.29 (0.38)	49	-0.73 (0.55)	133	0.34 (0.39)	39	-0.87 (0.56)	0.14 (-0.09, 0.37)	0.2301	0.26 (-0.17, 0.68)
Day 13	158	0.26 (0.33)	54	-0.76 (0.52)	140	0.32 (0.34)	39	-0.86 (0.58)	0.10 (-0.13, 0.33)	0.3791	0.19 (-0.23, 0.60)
Day 14	163	0.22 (0.28)	57	-0.73 (0.46)	153	0.28 (0.33)	44	-0.85 (0.56)	0.12 (-0.08, 0.33)	0.2328	0.24 (-0.15, 0.64)

N=Number of subjects included in the analysis, SD: Standard Deviation; CI=Confidence Interval
 Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 15DEC2021

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
 Study GS-US-540-9012 - (Cutoff Date: 06MAY2021)
 Study population
 Change from Baseline of FLU-PRO Plus - Nose Domain
 Full Analysis Set

Timepoint	RDV IV for 3 Days (N=184)				Placebo (N=183)				RDV IV for 3 Days vs. Placebo		
	Value at Timepoint		Change from Baseline		Value at Timepoint		Change from Baseline		Mean Difference of Change from Baseline (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI)
	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)			
Baseline	66	1.02 (0.80)			61	1.44 (0.83)					
Day 2	172	0.93 (0.74)	61	-0.04 (0.63)	177	0.98 (0.77)	57	-0.29 (0.73)	0.25 (0.00, 0.49)	0.0481	0.36 (-0.00, 0.73)
Day 3	184	0.74 (0.73)	62	-0.33 (0.73)	183	0.82 (0.61)	57	-0.58 (0.73)	0.25 (-0.01, 0.52)	0.0606	0.34 (-0.02, 0.70)
Day 4	171	0.66 (0.72)	55	-0.37 (0.60)	158	0.71 (0.59)	48	-0.69 (0.79)	0.32 (0.05, 0.59)	0.0223	0.46 (0.06, 0.85)
Day 5	163	0.62 (0.73)	53	-0.44 (0.81)	151	0.65 (0.56)	44	-0.63 (0.78)	0.19 (-0.13, 0.50)	0.2517	0.23 (-0.17, 0.63)
Day 6	172	0.53 (0.69)	53	-0.53 (0.78)	146	0.57 (0.55)	44	-0.76 (0.83)	0.23 (-0.10, 0.55)	0.1670	0.28 (-0.12, 0.68)
Day 7	172	0.46 (0.65)	57	-0.58 (0.83)	166	0.55 (0.55)	49	-0.89 (0.82)	0.30 (-0.01, 0.62)	0.0581	0.37 (-0.02, 0.75)
Day 8	167	0.41 (0.52)	50	-0.62 (0.66)	151	0.47 (0.51)	46	-1.00 (0.74)	0.39 (0.10, 0.67)	0.0073	0.55 (0.14, 0.95)
Day 9	155	0.35 (0.46)	49	-0.56 (0.77)	146	0.45 (0.50)	44	-1.01 (0.82)	0.45 (0.13, 0.77)	0.0065	0.56 (0.15, 0.98)
Day 10	167	0.41 (0.64)	54	-0.56 (0.67)	138	0.40 (0.48)	46	-1.03 (0.80)	0.46 (0.17, 0.75)	0.0019	0.63 (0.22, 1.03)
Day 11	159	0.35 (0.53)	49	-0.76 (0.85)	129	0.40 (0.52)	45	-1.03 (0.86)	0.27 (-0.08, 0.61)	0.1298	0.31 (-0.10, 0.72)
Day 12	148	0.33 (0.52)	49	-0.67 (0.69)	133	0.37 (0.50)	39	-1.12 (0.85)	0.44 (0.11, 0.77)	0.0088	0.57 (0.14, 1.00)
Day 13	158	0.28 (0.47)	54	-0.84 (0.83)	140	0.35 (0.46)	39	-1.13 (0.88)	0.29 (-0.07, 0.64)	0.1142	0.33 (-0.08, 0.75)
Day 14	163	0.28 (0.41)	57	-0.81 (0.79)	153	0.32 (0.47)	44	-1.10 (0.88)	0.30 (-0.04, 0.63)	0.0808	0.35 (-0.04, 0.75)

N=Number of subjects included in the analysis, SD: Standard Deviation; CI=Confidence Interval
 Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 15DEC2021

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
 Study GS-US-540-9012 - (Cutoff Date: 06MAY2021)
 Study population
 Change from Baseline of FLU-PRO Plus - Throat Domain
 Full Analysis Set

Timepoint	RDV IV for 3 Days (N=184)				Placebo (N=183)				RDV IV for 3 Days vs. Placebo		
	Value at Timepoint		Change from Baseline		Value at Timepoint		Change from Baseline		Mean Difference of Change from Baseline (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI)
	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)			
Baseline	66	0.75 (0.84)			61	1.02 (1.00)					
Day 2	172	0.44 (0.66)	61	-0.23 (0.51)	177	0.52 (0.75)	57	-0.33 (0.76)	0.10 (-0.14, 0.33)	0.4155	0.15 (-0.21, 0.51)
Day 3	184	0.36 (0.64)	62	-0.45 (0.70)	183	0.35 (0.53)	57	-0.51 (0.73)	0.06 (-0.20, 0.32)	0.6324	0.09 (-0.27, 0.45)
Day 4	171	0.28 (0.56)	55	-0.45 (0.66)	158	0.28 (0.50)	48	-0.60 (0.86)	0.15 (-0.15, 0.45)	0.3307	0.19 (-0.19, 0.58)
Day 5	163	0.29 (0.64)	53	-0.49 (0.78)	151	0.28 (0.51)	44	-0.62 (0.91)	0.13 (-0.21, 0.47)	0.4504	0.15 (-0.25, 0.56)
Day 6	172	0.25 (0.63)	53	-0.56 (0.70)	146	0.23 (0.53)	44	-0.70 (1.03)	0.14 (-0.21, 0.50)	0.4276	0.17 (-0.23, 0.57)
Day 7	172	0.26 (0.59)	57	-0.57 (0.70)	166	0.27 (0.53)	49	-0.66 (0.88)	0.09 (-0.22, 0.39)	0.5778	0.11 (-0.27, 0.49)
Day 8	167	0.20 (0.49)	50	-0.59 (0.62)	151	0.22 (0.53)	46	-0.69 (0.98)	0.10 (-0.23, 0.43)	0.5485	0.12 (-0.28, 0.52)
Day 9	155	0.12 (0.30)	49	-0.63 (0.78)	146	0.21 (0.52)	44	-0.70 (0.98)	0.06 (-0.30, 0.43)	0.7273	0.07 (-0.33, 0.48)
Day 10	167	0.17 (0.51)	54	-0.64 (0.68)	138	0.17 (0.44)	46	-0.64 (0.88)	0.00 (-0.31, 0.32)	0.9853	0.00 (-0.39, 0.40)
Day 11	159	0.16 (0.47)	49	-0.69 (0.92)	129	0.17 (0.46)	45	-0.71 (0.94)	0.02 (-0.35, 0.40)	0.9005	0.03 (-0.38, 0.43)
Day 12	148	0.14 (0.47)	49	-0.69 (0.87)	133	0.18 (0.45)	39	-0.87 (0.95)	0.18 (-0.21, 0.56)	0.3661	0.19 (-0.23, 0.62)
Day 13	158	0.13 (0.41)	54	-0.73 (0.84)	140	0.16 (0.40)	39	-0.77 (0.85)	0.04 (-0.31, 0.39)	0.8185	0.05 (-0.36, 0.46)
Day 14	163	0.11 (0.36)	57	-0.64 (0.74)	153	0.14 (0.38)	44	-0.74 (0.86)	0.10 (-0.21, 0.42)	0.5161	0.13 (-0.26, 0.53)

N=Number of subjects included in the analysis, SD: Standard Deviation; CI=Confidence Interval
 Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 15DEC2021

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
 Study GS-US-540-9012 - (Cutoff Date: 06MAY2021)
 Study population
 Change from Baseline of FLU-PRO Plus - Eyes Domain
 Full Analysis Set

Timepoint	RDV IV for 3 Days (N=184)				Placebo (N=183)				RDV IV for 3 Days vs. Placebo		
	Value at Timepoint		Change from Baseline		Value at Timepoint		Change from Baseline		Mean Difference of Change from Baseline (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI)
	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)			
Baseline	66	0.59 (0.68)			61	0.86 (0.88)					
Day 2	172	0.53 (0.68)	61	-0.04 (0.52)	177	0.54 (0.76)	57	-0.14 (0.56)	0.10 (-0.09, 0.30)	0.3059	0.19 (-0.17, 0.55)
Day 3	184	0.38 (0.54)	62	-0.27 (0.57)	183	0.48 (0.68)	57	-0.27 (0.55)	-0.01 (-0.21, 0.20)	0.9598	-0.01 (-0.37, 0.35)
Day 4	171	0.35 (0.59)	55	-0.17 (0.76)	158	0.34 (0.54)	48	-0.39 (0.55)	0.22 (-0.03, 0.47)	0.0906	0.32 (-0.07, 0.71)
Day 5	163	0.31 (0.65)	53	-0.26 (0.81)	151	0.32 (0.55)	44	-0.45 (0.61)	0.18 (-0.10, 0.47)	0.2047	0.25 (-0.15, 0.65)
Day 6	172	0.26 (0.60)	53	-0.30 (0.73)	146	0.30 (0.59)	44	-0.59 (0.66)	0.29 (0.01, 0.57)	0.0405	0.41 (0.01, 0.82)
Day 7	172	0.24 (0.52)	57	-0.40 (0.71)	166	0.30 (0.60)	49	-0.57 (0.69)	0.17 (-0.10, 0.44)	0.2197	0.24 (-0.15, 0.62)
Day 8	167	0.20 (0.41)	50	-0.39 (0.57)	151	0.27 (0.52)	46	-0.64 (0.78)	0.24 (-0.03, 0.52)	0.0824	0.36 (-0.05, 0.76)
Day 9	155	0.18 (0.36)	49	-0.42 (0.77)	146	0.21 (0.44)	44	-0.71 (0.83)	0.29 (-0.04, 0.62)	0.0819	0.36 (-0.05, 0.77)
Day 10	167	0.20 (0.50)	54	-0.33 (0.62)	138	0.20 (0.44)	46	-0.63 (0.80)	0.30 (0.01, 0.58)	0.0408	0.42 (0.02, 0.81)
Day 11	159	0.20 (0.48)	49	-0.49 (0.79)	129	0.25 (0.54)	45	-0.64 (0.77)	0.15 (-0.17, 0.46)	0.3612	0.19 (-0.22, 0.59)
Day 12	148	0.16 (0.40)	49	-0.41 (0.59)	133	0.20 (0.41)	39	-0.71 (0.80)	0.30 (0.00, 0.60)	0.0489	0.43 (0.01, 0.86)
Day 13	158	0.17 (0.38)	54	-0.45 (0.76)	140	0.16 (0.40)	39	-0.76 (0.85)	0.31 (-0.02, 0.64)	0.0687	0.39 (-0.03, 0.80)
Day 14	163	0.13 (0.32)	57	-0.42 (0.67)	153	0.17 (0.38)	44	-0.68 (0.72)	0.27 (-0.01, 0.54)	0.0558	0.38 (-0.01, 0.78)

N=Number of subjects included in the analysis, SD: Standard Deviation; CI=Confidence Interval
 Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 15DEC2021

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
 Study GS-US-540-9012 - (Cutoff Date: 06MAY2021)
 Study Population
 Change from Baseline of FLU-PRO Plus - Chest/Respiratory Domain
 Full Analysis Set

Timepoint	RDV IV for 3 Days (N=184)				Placebo (N=183)				RDV IV for 3 Days vs. Placebo		
	Value at Timepoint		Change from Baseline		Value at Timepoint		Change from Baseline		Mean Difference of	p-Value	Hedges'g (95% CI)
N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	Change from Baseline (95% CI)			
Baseline	66	1.19 (0.84)			61	1.33 (0.85)					
Day 2	172	0.93 (0.66)	61	-0.19 (0.54)	177	0.94 (0.76)	57	-0.20 (0.60)	0.02 (-0.19, 0.22)	0.8822	0.03 (-0.33, 0.39)
Day 3	184	0.76 (0.60)	62	-0.45 (0.55)	183	0.87 (0.67)	57	-0.29 (0.68)	-0.16 (-0.38, 0.07)	0.1666	-0.25 (-0.62, 0.11)
Day 4	171	0.75 (0.64)	55	-0.46 (0.66)	158	0.78 (0.68)	48	-0.40 (0.70)	-0.07 (-0.33, 0.19)	0.6070	-0.10 (-0.49, 0.29)
Day 5	163	0.69 (0.64)	53	-0.56 (0.76)	151	0.80 (0.73)	44	-0.38 (0.70)	-0.18 (-0.47, 0.11)	0.2241	-0.24 (-0.65, 0.16)
Day 6	172	0.62 (0.61)	53	-0.55 (0.61)	146	0.72 (0.73)	44	-0.55 (0.66)	-0.01 (-0.26, 0.25)	0.9565	-0.01 (-0.41, 0.39)
Day 7	172	0.56 (0.58)	57	-0.66 (0.79)	166	0.72 (0.72)	49	-0.60 (0.78)	-0.06 (-0.35, 0.24)	0.7130	-0.07 (-0.45, 0.31)
Day 8	167	0.50 (0.52)	50	-0.78 (0.72)	151	0.66 (0.71)	46	-0.64 (0.67)	-0.14 (-0.42, 0.14)	0.3345	-0.19 (-0.60, 0.21)
Day 9	155	0.44 (0.49)	49	-0.66 (0.60)	146	0.67 (0.70)	44	-0.65 (0.77)	-0.02 (-0.30, 0.26)	0.8967	-0.03 (-0.43, 0.38)
Day 10	167	0.43 (0.57)	54	-0.72 (0.66)	138	0.61 (0.70)	46	-0.66 (0.81)	-0.05 (-0.35, 0.24)	0.7116	-0.07 (-0.47, 0.32)
Day 11	159	0.42 (0.53)	49	-0.83 (0.70)	129	0.53 (0.62)	45	-0.65 (0.76)	-0.18 (-0.48, 0.12)	0.2339	-0.24 (-0.65, 0.16)
Day 12	148	0.41 (0.52)	49	-0.76 (0.80)	133	0.53 (0.63)	39	-0.78 (0.77)	0.02 (-0.31, 0.35)	0.8918	0.03 (-0.39, 0.45)
Day 13	158	0.38 (0.52)	54	-0.77 (0.71)	140	0.52 (0.58)	39	-0.88 (0.80)	0.11 (-0.20, 0.43)	0.4926	0.15 (-0.27, 0.56)
Day 14	163	0.33 (0.45)	57	-0.81 (0.76)	153	0.42 (0.50)	44	-0.84 (0.84)	0.03 (-0.28, 0.35)	0.8334	0.04 (-0.35, 0.44)

N=Number of subjects included in the analysis, SD: Standard Deviation; CI=Confidence Interval
 Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 15DEC2021

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
 Study GS-US-540-9012 - (Cutoff Date: 06MAY2021)
 Study population
 Change from Baseline of FLU-PRO Plus - Gastrointestinal Domain
 Full Analysis Set

Timepoint	RDV IV for 3 Days (N=184)				Placebo (N=182)				RDV IV for 3 Days vs. Placebo		
	Value at Timepoint		Change from Baseline		Value at Timepoint		Change from Baseline		Mean Difference of Change from Baseline (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI)
	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)			
Baseline	66	0.53 (0.62)			61	0.69 (0.77)					
Day 2	172	0.47 (0.59)	61	-0.09 (0.63)	176	0.38 (0.55)	57	-0.17 (0.55)	0.08 (-0.13, 0.29)	0.4589	0.13 (-0.23, 0.50)
Day 3	184	0.40 (0.54)	62	-0.19 (0.52)	182	0.36 (0.53)	57	-0.18 (0.56)	-0.01 (-0.20, 0.18)	0.9195	-0.02 (-0.38, 0.34)
Day 4	171	0.33 (0.43)	55	-0.23 (0.54)	157	0.25 (0.41)	48	-0.26 (0.71)	0.03 (-0.22, 0.28)	0.8204	0.05 (-0.34, 0.43)
Day 5	163	0.23 (0.41)	53	-0.29 (0.60)	150	0.26 (0.45)	44	-0.33 (0.61)	0.04 (-0.20, 0.28)	0.7337	0.07 (-0.33, 0.47)
Day 6	172	0.19 (0.43)	53	-0.29 (0.75)	145	0.26 (0.39)	44	-0.38 (0.70)	0.09 (-0.19, 0.38)	0.5261	0.13 (-0.27, 0.53)
Day 7	172	0.17 (0.40)	57	-0.35 (0.58)	166	0.25 (0.47)	49	-0.36 (0.80)	0.01 (-0.26, 0.28)	0.9382	0.02 (-0.37, 0.40)
Day 8	167	0.13 (0.32)	50	-0.43 (0.57)	151	0.21 (0.43)	46	-0.34 (0.86)	-0.09 (-0.39, 0.20)	0.5355	-0.13 (-0.53, 0.27)
Day 9	155	0.12 (0.29)	49	-0.44 (0.61)	146	0.19 (0.40)	44	-0.38 (0.80)	-0.06 (-0.36, 0.23)	0.6690	-0.09 (-0.50, 0.32)
Day 10	167	0.16 (0.46)	54	-0.42 (0.69)	138	0.14 (0.32)	46	-0.41 (0.73)	-0.01 (-0.29, 0.27)	0.9497	-0.01 (-0.41, 0.38)
Day 11	159	0.12 (0.33)	49	-0.49 (0.58)	129	0.14 (0.39)	45	-0.38 (0.70)	-0.11 (-0.37, 0.15)	0.4011	-0.17 (-0.58, 0.23)
Day 12	148	0.11 (0.32)	49	-0.52 (0.62)	133	0.13 (0.30)	39	-0.50 (0.80)	-0.02 (-0.33, 0.29)	0.8958	-0.03 (-0.45, 0.39)
Day 13	158	0.09 (0.28)	54	-0.50 (0.61)	140	0.11 (0.28)	39	-0.49 (0.80)	-0.01 (-0.31, 0.29)	0.9573	-0.01 (-0.42, 0.40)
Day 14	163	0.07 (0.23)	57	-0.43 (0.57)	153	0.10 (0.29)	44	-0.49 (0.70)	0.06 (-0.20, 0.31)	0.6512	0.09 (-0.30, 0.49)

N=Number of subjects included in the analysis, SD: Standard Deviation; CI=Confidence Interval
 Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 15DEC2021

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
 Study GS-US-540-9012 - (Cutoff Date: 06MAY2021)
 Study population
 Change from Baseline of FLU-PRO Plus - Body/Systemic Domain
 Full Analysis Set

Timepoint	RDV IV for 3 Days (N=184)				Placebo (N=182)				RDV IV for 3 Days vs. Placebo		
	Value at Timepoint		Change from Baseline		Value at Timepoint		Change from Baseline		Mean Difference of Change from Baseline (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI)
	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)			
Baseline	66	1.26 (0.84)			61	1.46 (0.83)					
Day 2	172	1.10 (0.73)	61	-0.18 (0.62)	177	1.01 (0.74)	57	-0.32 (0.62)	0.13 (-0.09, 0.36)	0.2466	0.21 (-0.15, 0.57)
Day 3	184	0.80 (0.63)	62	-0.49 (0.67)	182	0.87 (0.72)	57	-0.52 (0.67)	0.04 (-0.20, 0.28)	0.7571	0.06 (-0.30, 0.42)
Day 4	171	0.70 (0.55)	55	-0.57 (0.72)	158	0.74 (0.71)	48	-0.71 (0.64)	0.14 (-0.12, 0.41)	0.2779	0.21 (-0.18, 0.60)
Day 5	163	0.58 (0.58)	53	-0.60 (0.73)	151	0.71 (0.67)	44	-0.82 (0.67)	0.23 (-0.05, 0.50)	0.1124	0.32 (-0.08, 0.72)
Day 6	172	0.50 (0.52)	53	-0.73 (0.74)	146	0.63 (0.62)	44	-0.87 (0.74)	0.15 (-0.15, 0.44)	0.3292	0.20 (-0.20, 0.60)
Day 7	172	0.46 (0.54)	57	-0.84 (0.75)	166	0.65 (0.70)	49	-0.81 (0.72)	-0.03 (-0.31, 0.25)	0.8237	-0.04 (-0.42, 0.34)
Day 8	167	0.42 (0.48)	50	-0.90 (0.79)	151	0.56 (0.61)	46	-0.87 (0.75)	-0.03 (-0.34, 0.28)	0.8550	-0.04 (-0.44, 0.36)
Day 9	155	0.37 (0.42)	49	-0.88 (0.81)	146	0.54 (0.58)	44	-0.97 (0.71)	0.09 (-0.22, 0.40)	0.5537	0.12 (-0.29, 0.53)
Day 10	167	0.38 (0.54)	54	-0.83 (0.74)	138	0.43 (0.52)	46	-1.02 (0.72)	0.18 (-0.10, 0.47)	0.2123	0.25 (-0.15, 0.64)
Day 11	159	0.33 (0.46)	49	-0.97 (0.84)	129	0.41 (0.51)	45	-0.97 (0.68)	0.01 (-0.30, 0.31)	0.9741	0.01 (-0.40, 0.41)
Day 12	148	0.34 (0.48)	49	-1.01 (0.84)	133	0.38 (0.49)	39	-1.14 (0.66)	0.14 (-0.17, 0.45)	0.3843	0.18 (-0.24, 0.60)
Day 13	158	0.30 (0.42)	54	-1.00 (0.80)	140	0.37 (0.43)	39	-1.05 (0.75)	0.06 (-0.26, 0.37)	0.7331	0.07 (-0.34, 0.48)
Day 14	163	0.25 (0.36)	57	-0.96 (0.74)	153	0.34 (0.43)	44	-1.09 (0.76)	0.14 (-0.16, 0.43)	0.3683	0.18 (-0.21, 0.57)

N=Number of subjects included in the analysis, SD: Standard Deviation; CI=Confidence Interval
 Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 15DEC2021

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
 Study GS-US-540-9012 - (Cutoff Date: 06MAY2021)
 Study population
 Change from Baseline of FLU-PRO Plus - Sense Domain
 Full Analysis Set

Timepoint	RDV IV for 3 Days (N=184)				Placebo (N=182)				RDV IV for 3 Days vs. Placebo		
	Value at Timepoint		Change from Baseline		Value at Timepoint		Change from Baseline		Mean Difference of Change from Baseline (95% CI)	p-Value	Hedges'g (95% CI)
	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)			
Baseline	66	0.50 (0.47)			61	0.48 (0.47)					
Day 2	172	0.45 (0.47)	61	0.02 (0.33)	176	0.38 (0.45)	57	-0.03 (0.26)	0.04 (-0.06, 0.15)	0.4304	0.14 (-0.22, 0.50)
Day 3	184	0.42 (0.46)	62	-0.03 (0.35)	182	0.38 (0.46)	57	-0.01 (0.31)	-0.02 (-0.14, 0.09)	0.6959	-0.07 (-0.43, 0.29)
Day 4	171	0.43 (0.47)	55	-0.01 (0.34)	157	0.38 (0.47)	48	-0.03 (0.26)	0.02 (-0.09, 0.14)	0.7089	0.07 (-0.32, 0.46)
Day 5	163	0.38 (0.45)	53	-0.08 (0.48)	150	0.34 (0.44)	44	-0.03 (0.35)	-0.05 (-0.22, 0.11)	0.5452	-0.12 (-0.52, 0.28)
Day 6	172	0.36 (0.45)	53	-0.13 (0.54)	145	0.34 (0.44)	44	-0.10 (0.38)	-0.03 (-0.21, 0.15)	0.7506	-0.06 (-0.46, 0.34)
Day 7	172	0.35 (0.45)	57	-0.12 (0.53)	166	0.33 (0.45)	49	-0.08 (0.34)	-0.04 (-0.21, 0.13)	0.6302	-0.09 (-0.47, 0.29)
Day 8	167	0.35 (0.45)	50	-0.11 (0.49)	151	0.34 (0.45)	46	-0.08 (0.38)	-0.03 (-0.21, 0.14)	0.7025	-0.08 (-0.48, 0.32)
Day 9	155	0.30 (0.44)	49	-0.15 (0.52)	146	0.30 (0.44)	44	-0.11 (0.34)	-0.04 (-0.22, 0.14)	0.6629	-0.09 (-0.50, 0.32)
Day 10	167	0.30 (0.44)	54	-0.21 (0.58)	138	0.29 (0.43)	46	-0.15 (0.41)	-0.06 (-0.25, 0.13)	0.5394	-0.12 (-0.51, 0.27)
Day 11	159	0.28 (0.42)	49	-0.18 (0.54)	129	0.24 (0.41)	45	-0.20 (0.42)	0.02 (-0.18, 0.21)	0.8688	0.03 (-0.37, 0.44)
Day 12	148	0.24 (0.41)	49	-0.22 (0.54)	133	0.24 (0.40)	39	-0.23 (0.43)	0.01 (-0.20, 0.21)	0.9515	0.01 (-0.41, 0.43)
Day 13	158	0.22 (0.39)	54	-0.25 (0.52)	140	0.23 (0.40)	39	-0.23 (0.44)	-0.02 (-0.22, 0.18)	0.8477	-0.04 (-0.45, 0.37)
Day 14	163	0.21 (0.38)	57	-0.29 (0.53)	153	0.20 (0.37)	44	-0.26 (0.45)	-0.03 (-0.22, 0.16)	0.7727	-0.06 (-0.45, 0.34)

N=Number of subjects included in the analysis, SD: Standard Deviation; CI=Confidence Interval
 Gilead Sciences, Inc. CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 15DEC2021

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
 Study GS-US-540-9012 - (Cutoff Date: 06MAY2021)
 Study population
 Proportion of Patients with Worsening after Alleviation of Baseline COVID-19 Symptoms
 Full Analysis Set

	RDV IV for 3 Days	Placebo
Number of subjects with reponse, n/N (%)	7/ 23 (30.4)	2/ 15 (13.3)
Stratified Analysis RDV IV for 3 Days vs. Placebo		
Relative Risk (95% CI)	1.76 (0.35, 8.88)	
p-value	0.4949	
Odds Ratio (95% CI)	2.36 (0.35, 16.04)	
p-value	0.3814	
Risk Difference (95% CI)	0.17 (-0.10, 0.44)	
p-value	0.2120	
Unstratified Analysis RDV IV for 3 Days vs. Placebo		
Relative Risk (95% CI)	2.28 (0.55, 9.54)	
p-value	0.2582	
Odds Ratio (95% CI)	2.84 (0.50, 16.10)	
p-value	0.2373	
Peto Odds Ratio (95% CI)	2.51 (0.56, 11.37)	
p-value	0.2317	
Risk Difference (95% CI)	0.17 (-0.08, 0.43)	
p-value	0.1885	

RR, ORs and RD estimated using Mantel-Haenszel method. 95% confidence intervals and p-values constructed using normal approximation (Wald test).
 Stratification factors: Residence in a skilled nursing facility (yes vs no), participant's age (< 60 vs >= 60 years), and region (US vs ex-US).
 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: 15DEC2021

Anhang 4-G2: Weitere Ergebnisse aus Subgruppen - RCT

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
 Study GS-US-540-9012 - (Cutoff Date: 06MAY2021)
 Study population
 Time to All-Cause Hospitalization by Day 28 - Subgroup analysis
 Full Analysis Set

Subgroup Level	RDV IV for 3 Days (N=279)		Placebo (N=283)		RDV IV for 3 Days vs. Placebo		log-rank p-Value	Interaction p-Value
	n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value		
Region (Stratification factor)								
US	5/264 (1.9)	NE (NE , NE)	15/267 (5.6)	NE (NE , NE)	0.33 (0.12, 0.92)	0.3341	0.0254	0.9885
Ex-US	0/ 15 (0.0)	NE (NE , NE)	3/ 16 (18.8)	NE (NE , NE)	NE		NE	
Age (Stratification factor)								
< 60 years	2/196 (1.0)	NE (NE , NE)	8/196 (4.1)	NE (NE , NE)	0.25 (0.05, 1.16)	0.2473	0.0553	0.8232
>= 60 years	3/ 83 (3.6)	NE (NE , NE)	10/ 87 (11.5)	NE (NE , NE)	0.31 (0.09, 1.13)	0.3106	0.0593	
Skilled Nursing Facility (Stratification factor)								
yes	0/ 8 (0.0)	NE (NE , NE)	0/ 7 (0.0)	NE (NE , NE)	NE		NE	0.9995
no	5/271 (1.8)	NE (NE , NE)	18/276 (6.5)	NE (NE , NE)	0.28 (0.10, 0.75)	0.2786	0.0067	
Gender								
female	2/131 (1.5)	NE (NE , NE)	8/138 (5.8)	NE (NE , NE)	0.26 (0.06, 1.24)	0.2625	0.0680	0.9259
male	3/148 (2.0)	NE (NE , NE)	10/145 (6.9)	NE (NE , NE)	0.29 (0.08, 1.05)	0.2888	0.0436	
Duration of Symptoms prior to Study Day 1								
<=7 days	5/264 (1.9)	NE (NE , NE)	17/267 (6.4)	NE (NE , NE)	0.30 (0.11, 0.80)	0.2955	0.0106	0.9890
>7 days	0/ 15 (0.0)	NE (NE , NE)	1/ 16 (6.3)	NE (NE , NE)	NE		NE	
Risk factors for progression to hospitalization								
0	0/ 3 (0.0)	NE (NE , NE)	1/ 5 (20.0)	NE (19.0, NE)	NE		NE	0.6730
1	1/ 73 (1.4)	NE (NE , NE)	1/ 71 (1.4)	NE (NE , NE)	0.98 (0.06, 15.65)	0.9790	0.9881	
>=2	4/203 (2.0)	NE (NE , NE)	16/207 (7.7)	NE (NE , NE)	0.25 (0.08, 0.75)	0.2510	0.0073	

95% CI for Kaplan-Meier Median computed using the method of Brookmeyer and Crowley.
 Hazard ratios with 95% Wald confidence interval and p-Value estimated using Cox regression model with treatment as covariate.
 2-sided log-rank test used.
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
 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: 15DEC2021

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
 Study GS-US-540-9012 - (Cutoff Date: 06MAY2021)
 Study population
 Time to COVID-19 Related Hospitalization by Day 28 - Subgroup analysis
 Full Analysis Set

Subgroup Level	RDV IV for 3 Days (N=279)		Placebo (N=283)		RDV IV for 3 Days vs. Placebo		Interaction p-Value
	n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	
Region (Stratification factor)							
US	2/264 (0.8)	NE (NE , NE)	12/267 (4.5)	NE (NE , NE)	0.17 (0.04, 0.75)	0.1672	0.0075
Ex-US	0/ 15 (0.0)	NE (NE , NE)	3/ 16 (18.8)	NE (NE , NE)	NE		NE
Age (Stratification factor)							
< 60 years	1/196 (0.5)	NE (NE , NE)	6/196 (3.1)	NE (NE , NE)	0.17 (0.02, 1.37)	0.1654	0.0569
>= 60 years	1/ 83 (1.2)	NE (NE , NE)	9/ 87 (10.3)	NE (NE , NE)	0.11 (0.01, 0.91)	0.1149	0.0130
Skilled Nursing Facility (Stratification factor)							
yes	0/ 8 (0.0)	NE (NE , NE)	0/ 7 (0.0)	NE (NE , NE)	NE		NE
no	2/271 (0.7)	NE (NE , NE)	15/276 (5.4)	NE (NE , NE)	0.13 (0.03, 0.59)	0.1339	0.0016
Gender							
female	1/131 (0.8)	NE (NE , NE)	6/138 (4.3)	NE (NE , NE)	0.17 (0.02, 1.45)	0.1746	0.0665
male	1/148 (0.7)	NE (NE , NE)	9/145 (6.2)	NE (NE , NE)	0.11 (0.01, 0.84)	0.1064	0.0091
Duration of Symptoms prior to Study Day 1							
<=7 days	2/264 (0.8)	NE (NE , NE)	14/267 (5.2)	NE (NE , NE)	0.14 (0.03, 0.63)	0.1436	0.0027
>7 days	0/ 15 (0.0)	NE (NE , NE)	1/ 16 (6.3)	NE (NE , NE)	NE		NE
Risk factors for progression to hospitalization							
0	0/ 3 (0.0)	NE (NE , NE)	0/ 5 (0.0)	NE (NE , NE)	NE		NE
1	0/ 73 (0.0)	NE (NE , NE)	1/ 71 (1.4)	NE (NE , NE)	NE		NE
>=2	2/203 (1.0)	NE (NE , NE)	14/207 (6.8)	NE (NE , NE)	0.14 (0.03, 0.63)	0.1438	0.0027

95% CI for Kaplan-Meier Median computed using the method of Brookmeyer and Crowley.
 Hazard ratios with 95% Wald confidence interval and p-Value estimated using Cox regression model with treatment as covariate.
 2-sided log-rank test used.
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
 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: 15DEC2021

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
 Study GS-US-540-9012 - (Cutoff Date: 06MAY2021)
 Study population
 Time to COVID-19 Related MAVs by Day 28 - Subgroup analysis
 Modified Full Analysis Set

Subgroup Level	RDV IV for 3 Days (N=246)		Placebo (N=252)		RDV IV for 3 Days vs. Placebo		log-rank p-Value	Interaction p-Value
	n/ N (%)	Median (95% CI)	n/ N (%)	Median (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value		
Region (Stratification factor)								
US	4/231 (1.7)	NE (NE , NE)	18/236 (7.6)	NE (NE , NE)	0.22 (0.07, 0.65)	0.2211	0.0027	0.9894
Ex-US	0/ 15 (0.0)	NE (NE , NE)	3/ 16 (18.8)	NE (NE , NE)	NE		NE	
Age (Stratification factor)								
< 60 years	0/177 (0.0)	NE (NE , NE)	11/181 (6.1)	NE (NE , NE)	NE		NE	0.9907
>= 60 years	4/ 69 (5.8)	NE (NE , NE)	10/ 71 (14.1)	NE (NE , NE)	0.40 (0.13, 1.28)	0.4023	0.1093	
Skilled Nursing Facility (Stratification factor)								
yes	0/ 8 (0.0)	NE (NE , NE)	0/ 6 (0.0)	NE (NE , NE)	NE		NE	0.9993
no	4/238 (1.7)	NE (NE , NE)	21/246 (8.5)	NE (NE , NE)	0.19 (0.07, 0.55)	0.1905	0.0007	
Gender								
female	3/120 (2.5)	NE (NE , NE)	10/120 (8.3)	NE (NE , NE)	0.30 (0.08, 1.07)	0.2950	0.0481	0.3452
male	1/126 (0.8)	NE (NE , NE)	11/132 (8.3)	NE (NE , NE)	0.09 (0.01, 0.70)	0.0909	0.0038	
Duration of Symptoms prior to Study Day 1								
<=7 days	4/234 (1.7)	NE (NE , NE)	20/237 (8.4)	NE (NE , NE)	0.20 (0.07, 0.58)	0.1977	0.0010	0.9898
>7 days	0/ 12 (0.0)	NE (NE , NE)	1/ 15 (6.7)	NE (NE , NE)	NE		NE	
Risk factors for progression to hospitalization								
0	0/ 3 (0.0)	NE (NE , NE)	0/ 5 (0.0)	NE (NE , NE)	NE		NE	0.9999
1	0/ 67 (0.0)	NE (NE , NE)	1/ 66 (1.5)	NE (NE , NE)	NE		NE	
>=2	4/176 (2.3)	NE (NE , NE)	20/181 (11.0)	NE (NE , NE)	0.20 (0.07, 0.58)	0.1980	0.0010	

95% CI for Kaplan-Meier Median computed using the method of Brookmeyer and Crowley.
 Hazard ratios with 95% Wald confidence interval and p-Value estimated using Cox regression model with treatment as covariate.
 2-sided log-rank test used.
 p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.
 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: 15DEC2021

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
 Study GS-US-540-9012 - (Cutoff Date: 06MAY2021)
 Study population
 Proportion of Patients Progressing to Requiring Oxygen Supplementation by Day 28 - Subgroup analysis
 Full Analysis Set

Subgroup Level	RDV IV for 3 Days		Placebo		RR (95% CI)	p-Value	RDV IV for 3 Days vs. Placebo			Interaction p-Value	
	n/ N (%)		n/ N (%)				p-Value	Peto OR (95% CI)	p-Value		
Region (Stratification factor)											
US	1/264 (0.4)		4/267 (1.5)		0.25 (0.03, 2.25)	0.2174	0.25 (0.03, 2.25)	0.2164	0.30 (0.05, 1.75)	0.1822	0.8625
Ex-US	0/ 15 (0.0)		1/ 16 (6.3)		0.35 (0.02, 8.08)	0.5153	0.33 (0.01, 8.83)	0.5111	0.14 (0.00, 7.28)	0.3329	
Age (Stratification factor)											
< 60 years	0/196 (0.0)		2/196 (1.0)		0.20 (0.01, 4.14)	0.2978	0.20 (0.01, 4.15)	0.2968	0.13 (0.01, 2.16)	0.1568	0.7718
>= 60 years	1/ 83 (1.2)		3/ 87 (3.4)		0.35 (0.04, 3.29)	0.3582	0.34 (0.03, 3.35)	0.3564	0.38 (0.05, 2.74)	0.3362	
Skilled Nursing Facility (Stratification factor)											
yes	0/ 8 (0.0)		0/ 7 (0.0)		NE		NE		NE		NE
no	1/271 (0.4)		5/276 (1.8)		0.20 (0.02, 1.73)	0.1451	0.20 (0.02, 1.73)	0.1439	0.27 (0.05, 1.32)	0.1056	
Gender											
female	1/131 (0.8)		3/138 (2.2)		0.35 (0.04, 3.33)	0.3621	0.35 (0.04, 3.37)	0.3609	0.38 (0.05, 2.75)	0.3403	0.7619
male	0/148 (0.0)		2/145 (1.4)		0.20 (0.01, 4.05)	0.2914	0.19 (0.01, 4.06)	0.2901	0.13 (0.01, 2.12)	0.1524	
Duration of Symptoms prior to Study Day 1											
<=7 days	1/264 (0.4)		5/267 (1.9)		0.20 (0.02, 1.72)	0.1433	0.20 (0.02, 1.72)	0.1421	0.26 (0.05, 1.31)	0.1038	NE
>7 days	0/ 15 (0.0)		0/ 16 (0.0)		NE		NE		NE		
Risk factors for progression to hospitalization											
0	0/ 3 (0.0)		0/ 5 (0.0)		NE		NE		NE		NE
1	0/ 73 (0.0)		0/ 71 (0.0)		NE		NE		NE		
>=2	1/203 (0.5)		5/207 (2.4)		0.20 (0.02, 1.73)	0.1450	0.20 (0.02, 1.73)	0.1434	0.26 (0.05, 1.32)	0.1054	

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 Cochran'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: 15DEC2021

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
 Study GS-US-540-9012 - (Cutoff Date: 06MAY2021)
 Study population
 Proportion of Patients Admitted to ICU by Day 28 - Subgroup analysis
 Full Analysis Set

Subgroup Level	RDV IV for 3 Days		Placebo		RR (95% CI)	p-Value	RDV IV for 3 Days vs. Placebo			Interaction p-Value	
	n/ N (%)		n/ N (%)				p-Value	Peto OR (95% CI)	p-Value		
Region (Stratification factor)											
US	3/264 (1.1)		3/267 (1.1)		1.01 (0.21, 4.97)	0.9889	1.01 (0.20, 5.06)	0.9889	1.01 (0.20, 5.05)	0.9889	NE
Ex-US	0/ 15 (0.0)		0/ 16 (0.0)		NE		NE		NE		
Age (Stratification factor)											
< 60 years	1/196 (0.5)		1/196 (0.5)		1.00 (0.06, 15.87)	1.0000	1.00 (0.06, 16.10)	1.0000	1.00 (0.06, 16.04)	1.0000	0.9782
>= 60 years	2/ 83 (2.4)		2/ 87 (2.3)		1.05 (0.15, 7.27)	0.9620	1.05 (0.14, 7.63)	0.9620	1.05 (0.15, 7.58)	0.9621	
Skilled Nursing Facility (Stratification factor)											
yes	0/ 8 (0.0)		0/ 7 (0.0)		NE		NE		NE		NE
no	3/271 (1.1)		3/276 (1.1)		1.02 (0.21, 5.00)	0.9820	1.02 (0.20, 5.09)	0.9820	1.02 (0.20, 5.08)	0.9821	
Gender											
female	1/131 (0.8)		1/138 (0.7)		1.05 (0.07, 16.67)	0.9705	1.05 (0.07, 17.02)	0.9705	1.05 (0.07, 16.95)	0.9706	0.9664
male	2/148 (1.4)		2/145 (1.4)		0.98 (0.14, 6.86)	0.9835	0.98 (0.14, 7.05)	0.9835	0.98 (0.14, 7.03)	0.9836	
Duration of Symptoms prior to Study Day 1											
<=7 days	3/264 (1.1)		3/267 (1.1)		1.01 (0.21, 4.97)	0.9889	1.01 (0.20, 5.06)	0.9889	1.01 (0.20, 5.05)	0.9889	NE
>7 days	0/ 15 (0.0)		0/ 16 (0.0)		NE		NE		NE		
Risk factors for progression to hospitalization											
0	0/ 3 (0.0)		0/ 5 (0.0)		NE		NE		NE		NE
1	0/ 73 (0.0)		0/ 71 (0.0)		NE		NE		NE		
>=2	3/203 (1.5)		3/207 (1.4)		1.02 (0.21, 4.99)	0.9808	1.02 (0.20, 5.11)	0.9808	1.02 (0.20, 5.10)	0.9808	

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 Cochran'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: 15DEC2021

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
 Study GS-US-540-9012 - (Cutoff Date: 06MAY2021)
 Study population
 Proportion of Patients on Mechanical Ventilation by Day 28 - Subgroup analysis
 Full Analysis Set

Subgroup Level	RDV IV for 3 Days		Placebo		RR (95% CI)	p-Value	RDV IV for 3 Days vs. Placebo			Interaction p-Value	
	n/ N (%)		n/ N (%)				p-Value	Peto OR (95% CI)	p-Value		
Region (Stratification factor)											
US	0/264 (0.0)		1/267 (0.4)		0.34 (0.01, 8.24)	0.5049	0.34 (0.01, 8.28)	0.5046	0.14 (0.00, 6.90)	0.3200	NE
Ex-US	0/ 15 (0.0)		0/ 16 (0.0)		NE		NE		NE		
Age (Stratification factor)											
< 60 years	0/196 (0.0)		0/196 (0.0)		NE		NE		NE		NE
>= 60 years	0/ 83 (0.0)		1/ 87 (1.1)		0.35 (0.01, 8.45)	0.5176	0.35 (0.01, 8.60)	0.5168	0.14 (0.00, 7.15)	0.3287	
Skilled Nursing Facility (Stratification factor)											
yes	0/ 8 (0.0)		0/ 7 (0.0)		NE		NE		NE		NE
no	0/271 (0.0)		1/276 (0.4)		0.34 (0.01, 8.30)	0.5076	0.34 (0.01, 8.34)	0.5074	0.14 (0.00, 6.95)	0.3217	
Gender											
female	0/131 (0.0)		0/138 (0.0)		NE		NE		NE		NE
male	0/148 (0.0)		1/145 (0.7)		0.33 (0.01, 7.95)	0.4921	0.32 (0.01, 8.03)	0.4916	0.13 (0.00, 6.68)	0.3124	
Duration of Symptoms prior to Study Day 1											
<=7 days	0/264 (0.0)		1/267 (0.4)		0.34 (0.01, 8.24)	0.5049	0.34 (0.01, 8.28)	0.5046	0.14 (0.00, 6.90)	0.3200	NE
>7 days	0/ 15 (0.0)		0/ 16 (0.0)		NE		NE		NE		
Risk factors for progression to hospitalization											
0	0/ 3 (0.0)		0/ 5 (0.0)		NE		NE		NE		NE
1	0/ 73 (0.0)		0/ 71 (0.0)		NE		NE		NE		
>=2	0/203 (0.0)		1/207 (0.5)		0.34 (0.01, 8.29)	0.5079	0.34 (0.01, 8.35)	0.5076	0.14 (0.00, 6.95)	0.3220	

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 Cochran'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: 15DEC2021

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
 Study GS-US-540-9012 - (Cutoff Date: 06MAY2021)
 Study population
 Analysis of Proportion of patients with Serious Adverse Events - Subgroup analysis
 Safety Analysis Set

Subgroup Level	RDV IV for 3 Days (N=279)		Placebo (N=283)		RDV IV for 3 Days vs. Placebo		Peto OR (95% CI)		Interaction p-Value	
	n/	N (%)	n/	N (%)	RR (95% CI)	p-Value	OR (95% CI)	p-Value		
Region (Stratification factor)										
US	5/264	(1.9)	15/267	(5.6)	0.34 (0.12, 0.91)	0.0327	0.32 (0.12, 0.91)	0.0316	0.36 (0.15, 0.88)	0.0243
Ex-US	0/ 15	(0.0)	4/ 16	(25.0)	0.12 (0.01, 2.02)	0.1405	0.09 (0.00, 1.83)	0.1169	0.12 (0.01, 0.92)	0.0412
Age (Stratification factor)										
< 60 years	2/196	(1.0)	8/196	(4.1)	0.25 (0.05, 1.16)	0.0771	0.24 (0.05, 1.16)	0.0753	0.29 (0.08, 1.03)	0.0549
>= 60 years	3/ 83	(3.6)	11/ 87	(12.6)	0.29 (0.08, 0.99)	0.0479	0.26 (0.07, 0.96)	0.0441	0.30 (0.10, 0.91)	0.0328
Skilled Nursing Facility (Stratification factor)										
yes	0/ 8	(0.0)	1/ 7	(14.3)	0.30 (0.01, 6.29)	0.4353	0.25 (0.01, 7.34)	0.4252	0.12 (0.00, 5.96)	0.2850
no	5/271	(1.8)	18/276	(6.5)	0.28 (0.11, 0.75)	0.0113	0.27 (0.10, 0.74)	0.0106	0.31 (0.14, 0.72)	0.0065
Gender										
female	2/131	(1.5)	8/138	(5.8)	0.26 (0.06, 1.22)	0.0876	0.25 (0.05, 1.21)	0.0850	0.30 (0.09, 1.08)	0.0648
male	3/148	(2.0)	11/145	(7.6)	0.27 (0.08, 0.94)	0.0394	0.25 (0.07, 0.92)	0.0374	0.30 (0.10, 0.86)	0.0260
Duration of Symptoms prior to Study Day 1										
<=7 days	5/264	(1.9)	18/267	(6.7)	0.28 (0.11, 0.75)	0.0108	0.27 (0.10, 0.73)	0.0101	0.31 (0.13, 0.72)	0.0061
>7 days	0/ 15	(0.0)	1/ 16	(6.3)	0.35 (0.02, 8.08)	0.5153	0.33 (0.01, 8.83)	0.5111	0.14 (0.00, 7.28)	0.3329
Risk factors for progression to hospitalization										
0	0/ 3	(0.0)	1/ 5	(20.0)	0.50 (0.03, 9.46)	0.6440	0.43 (0.01, 14.08)	0.6344	0.20 (0.00, 11.57)	0.4386
1	1/ 73	(1.4)	1/ 71	(1.4)	0.97 (0.06, 15.25)	0.9842	0.97 (0.06, 15.85)	0.9842	0.97 (0.06, 15.70)	0.9843
>=2	4/203	(2.0)	17/207	(8.2)	0.24 (0.08, 0.70)	0.0091	0.22 (0.07, 0.68)	0.0082	0.28 (0.12, 0.67)	0.0042

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 Cochran'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: 05JAN2022

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
 Study GS-US-540-9012 - (Cutoff Date: 06MAY2021)
 Study population
 Analysis of Proportion of patients with Severe Adverse Events (Grade >=3) - Subgroup analysis
 Safety Analysis Set

Subgroup Level	RDV IV for 3 Days (N=279)		Placebo (N=283)		RDV IV for 3 Days vs. Placebo		Peto OR (95% CI)		Interaction p-Value
	n/ N (%)	n/ N (%)	RR (95% CI)	p-Value	OR (95% CI)	p-Value	p-Value		
Region (Stratification factor)									
US	9/264 (3.4)	17/267 (6.4)	0.54 (0.24, 1.18)	0.1211	0.52 (0.23, 1.19)	0.1199	0.53 (0.24, 1.17)	0.1146	0.7262
Ex-US	1/ 15 (6.7)	3/ 16 (18.8)	0.36 (0.04, 3.05)	0.3460	0.31 (0.03, 3.36)	0.3353	0.35 (0.04, 2.79)	0.3238	
Age (Stratification factor)									
< 60 years	6/196 (3.1)	9/196 (4.6)	0.67 (0.24, 1.84)	0.4331	0.66 (0.23, 1.88)	0.4326	0.66 (0.24, 1.85)	0.4302	0.4648
>= 60 years	4/ 83 (4.8)	11/ 87 (12.6)	0.38 (0.13, 1.15)	0.0869	0.35 (0.11, 1.15)	0.0828	0.38 (0.13, 1.09)	0.0730	
Skilled Nursing Facility (Stratification factor)									
yes	0/ 8 (0.0)	1/ 7 (14.3)	0.30 (0.01, 6.29)	0.4353	0.25 (0.01, 7.34)	0.4252	0.12 (0.00, 5.96)	0.2850	0.7119
no	10/271 (3.7)	19/276 (6.9)	0.54 (0.25, 1.13)	0.1019	0.52 (0.24, 1.14)	0.1007	0.53 (0.25, 1.12)	0.0958	
Gender									
female	4/131 (3.1)	7/138 (5.1)	0.60 (0.18, 2.01)	0.4090	0.59 (0.17, 2.06)	0.4081	0.60 (0.18, 2.00)	0.4042	0.7137
male	6/148 (4.1)	13/145 (9.0)	0.45 (0.18, 1.16)	0.0979	0.43 (0.16, 1.16)	0.0959	0.45 (0.18, 1.13)	0.0884	
Duration of Symptoms prior to Study Day 1									
<=7 days	9/264 (3.4)	19/267 (7.1)	0.48 (0.22, 1.04)	0.0626	0.46 (0.20, 1.04)	0.0614	0.48 (0.22, 1.02)	0.0562	0.5740
>7 days	1/ 15 (6.7)	1/ 16 (6.3)	1.07 (0.07, 15.57)	0.9624	1.07 (0.06, 18.82)	0.9624	1.07 (0.06, 17.95)	0.9630	
Risk factors for progression to hospitalization									
0	0/ 3 (0.0)	1/ 5 (20.0)	0.50 (0.03, 9.46)	0.6440	0.43 (0.01, 14.08)	0.6344	0.20 (0.00, 11.57)	0.4386	0.1793
1	3/ 73 (4.1)	0/ 71 (0.0)	6.81 (0.36, 129.53)	0.2017	7.10 (0.36, 139.96)	0.1976	7.39 (0.76, 72.24)	0.0854	
>=2	7/203 (3.4)	19/207 (9.2)	0.38 (0.16, 0.87)	0.0231	0.35 (0.15, 0.86)	0.0219	0.38 (0.17, 0.84)	0.0174	

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 Cochran'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: 05JAN2022

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
 Study GS-US-540-9012 - (Cutoff Date: 06MAY2021)
 Study population
 Analysis of Proportion of patients with Adverse Events leading to discontinuation of study drug - Subgroup analysis
 Safety Analysis Set

Subgroup Level	RDV IV for 3 Days (N=279)		Placebo (N=283)		RDV IV for 3 Days vs. Placebo		Peto OR (95% CI)		Interaction p-Value
	n/ N (%)	n/ N (%)	n/ N (%)	p-Value	OR (95% CI)	p-Value	p-Value		
Region (Stratification factor)									
US	2/264 (0.8)	4/267 (1.5)	0.51 (0.09, 2.74)	0.4288	0.50 (0.09, 2.76)	0.4284	0.52 (0.10, 2.58)	0.4200	0.5552
Ex-US	0/ 15 (0.0)	1/ 16 (6.3)	0.35 (0.02, 8.08)	0.5153	0.33 (0.01, 8.83)	0.5111	0.14 (0.00, 7.28)	0.3329	
Age (Stratification factor)									
< 60 years	1/196 (0.5)	3/196 (1.5)	0.33 (0.03, 3.18)	0.3395	0.33 (0.03, 3.20)	0.3387	0.37 (0.05, 2.61)	0.3154	0.8044
>= 60 years	1/ 83 (1.2)	2/ 87 (2.3)	0.52 (0.05, 5.67)	0.5949	0.52 (0.05, 5.83)	0.5945	0.53 (0.05, 5.21)	0.5892	
Skilled Nursing Facility (Stratification factor)									
yes	0/ 8 (0.0)	0/ 7 (0.0)	NE		NE		NE		NE
no	2/271 (0.7)	5/276 (1.8)	0.41 (0.08, 2.08)	0.2806	0.40 (0.08, 2.10)	0.2799	0.43 (0.10, 1.90)	0.2645	
Gender									
female	1/131 (0.8)	4/138 (2.9)	0.26 (0.03, 2.33)	0.2299	0.26 (0.03, 2.34)	0.2280	0.31 (0.05, 1.82)	0.1958	0.4951
male	1/148 (0.7)	1/145 (0.7)	0.98 (0.06, 15.52)	0.9884	0.98 (0.06, 15.81)	0.9884	0.98 (0.06, 15.74)	0.9884	
Duration of Symptoms prior to Study Day 1									
<=7 days	2/264 (0.8)	4/267 (1.5)	0.51 (0.09, 2.74)	0.4288	0.50 (0.09, 2.76)	0.4284	0.52 (0.10, 2.58)	0.4200	0.5552
>7 days	0/ 15 (0.0)	1/ 16 (6.3)	0.35 (0.02, 8.08)	0.5153	0.33 (0.01, 8.83)	0.5111	0.14 (0.00, 7.28)	0.3329	
Risk factors for progression to hospitalization									
0	0/ 3 (0.0)	0/ 5 (0.0)	NE		NE		NE		NE
1	0/ 73 (0.0)	0/ 71 (0.0)	NE		NE		NE		
>=2	2/203 (1.0)	5/207 (2.4)	0.41 (0.08, 2.08)	0.2804	0.40 (0.08, 2.10)	0.2794	0.43 (0.10, 1.90)	0.2643	

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 Cochran'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: 05JAN2022

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
 Study GS-US-540-9012 - (Cutoff Date: 06MAY2021)
 Study population
 Analysis of Proportion of patients with Adverse Events excluding progression-related events - Subgroup analysis
 Safety Analysis Set

Subgroup Level	RDV IV for 3 Days (N=279)		Placebo (N=283)		RDV IV for 3 Days vs. Placebo		Interaction		
	n/ N (%)	n/ N (%)	RR (95% CI)	p-Value	OR (95% CI)	p-Value	Peto OR (95% CI)	p-Value	
Region (Stratification factor)									
US	98/264 (37.1)	106/267 (39.7)	0.94 (0.75, 1.16)	0.5415	0.90 (0.63, 1.27)	0.5413	0.90 (0.63, 1.27)	0.5416	0.5147
Ex-US	7/ 15 (46.7)	6/ 16 (37.5)	1.24 (0.54, 2.86)	0.6066	1.46 (0.35, 6.11)	0.6058	1.44 (0.35, 5.86)	0.6111	
Age (Stratification factor)									
< 60 years	68/196 (34.7)	79/196 (40.3)	0.86 (0.67, 1.11)	0.2524	0.79 (0.52, 1.19)	0.2515	0.79 (0.52, 1.18)	0.2517	0.1677
>= 60 years	37/ 83 (44.6)	33/ 87 (37.9)	1.18 (0.82, 1.68)	0.3797	1.32 (0.71, 2.43)	0.3791	1.31 (0.71, 2.42)	0.3801	
Skilled Nursing Facility (Stratification factor)									
yes	3/ 8 (37.5)	3/ 7 (42.9)	0.88 (0.25, 3.02)	0.8325	0.80 (0.10, 6.35)	0.8328	0.81 (0.11, 6.00)	0.8383	0.8939
no	102/271 (37.6)	109/276 (39.5)	0.95 (0.77, 1.18)	0.6561	0.92 (0.66, 1.30)	0.6560	0.92 (0.66, 1.30)	0.6563	
Gender									
female	57/131 (43.5)	54/138 (39.1)	1.11 (0.84, 1.48)	0.4659	1.20 (0.74, 1.95)	0.4659	1.20 (0.74, 1.94)	0.4665	0.1391
male	48/148 (32.4)	58/145 (40.0)	0.81 (0.60, 1.10)	0.1796	0.72 (0.45, 1.16)	0.1783	0.72 (0.45, 1.16)	0.1785	
Duration of Symptoms prior to Study Day 1									
<=7 days	95/264 (36.0)	106/267 (39.7)	0.91 (0.73, 1.13)	0.3781	0.85 (0.60, 1.21)	0.3776	0.85 (0.60, 1.21)	0.3779	0.0819
>7 days	10/ 15 (66.7)	6/ 16 (37.5)	1.78 (0.86, 3.68)	0.1207	3.33 (0.76, 14.58)	0.1097	3.10 (0.77, 12.39)	0.1101	
Risk factors for progression to hospitalization									
0	1/ 3 (33.3)	2/ 5 (40.0)	0.83 (0.12, 5.72)	0.8529	0.75 (0.04, 14.97)	0.8506	0.78 (0.05, 12.39)	0.8600	0.5210
1	20/ 73 (27.4)	26/ 71 (36.6)	0.75 (0.46, 1.21)	0.2388	0.65 (0.32, 1.32)	0.2366	0.66 (0.33, 1.32)	0.2370	
>=2	84/203 (41.4)	84/207 (40.6)	1.02 (0.81, 1.29)	0.8693	1.03 (0.70, 1.53)	0.8693	1.03 (0.70, 1.53)	0.8694	

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 Cochran'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: 05JAN2022

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
 Study GS-US-540-9012 - (Cutoff Date: 06MAY2021)
 Study population
 Analysis of Proportion of patients with Serious Adverse Events excluding progression-related events - Subgroup analysis
 Safety Analysis Set

Subgroup Level	RDV IV for 3 Days (N=279)		Placebo (N=283)		RDV IV for 3 Days vs. Placebo		Interaction		
	n/ N (%)	n/ N (%)	RR (95% CI)	p-Value	OR (95% CI)	p-Value	Peto OR (95% CI)	p-Value	
Region (Stratification factor)									
US	3/264 (1.1)	4/267 (1.5)	0.76 (0.17, 3.36)	0.7157	0.76 (0.17, 3.41)	0.7156	0.76 (0.17, 3.36)	0.7150	0.4514
Ex-US	0/ 15 (0.0)	2/ 16 (12.5)	0.21 (0.01, 4.10)	0.3049	0.19 (0.01, 4.24)	0.2923	0.13 (0.01, 2.26)	0.1637	
Age (Stratification factor)									
< 60 years	1/196 (0.5)	3/196 (1.5)	0.33 (0.03, 3.18)	0.3395	0.33 (0.03, 3.20)	0.3387	0.37 (0.05, 2.61)	0.3154	0.6123
>= 60 years	2/ 83 (2.4)	3/ 87 (3.4)	0.70 (0.12, 4.08)	0.6904	0.69 (0.11, 4.25)	0.6902	0.70 (0.12, 4.11)	0.6896	
Skilled Nursing Facility (Stratification factor)									
yes	0/ 8 (0.0)	1/ 7 (14.3)	0.30 (0.01, 6.29)	0.4353	0.25 (0.01, 7.34)	0.4252	0.12 (0.00, 5.96)	0.2850	0.6738
no	3/271 (1.1)	5/276 (1.8)	0.61 (0.15, 2.53)	0.4971	0.61 (0.14, 2.56)	0.4968	0.61 (0.15, 2.48)	0.4929	
Gender									
female	1/131 (0.8)	3/138 (2.2)	0.35 (0.04, 3.33)	0.3621	0.35 (0.04, 3.37)	0.3609	0.38 (0.05, 2.75)	0.3403	0.6713
male	2/148 (1.4)	3/145 (2.1)	0.65 (0.11, 3.85)	0.6380	0.65 (0.11, 3.94)	0.6379	0.65 (0.11, 3.81)	0.6359	
Duration of Symptoms prior to Study Day 1									
<=7 days	3/264 (1.1)	6/267 (2.2)	0.51 (0.13, 2.00)	0.3312	0.50 (0.12, 2.02)	0.3306	0.51 (0.14, 1.92)	0.3219	NE
>7 days	0/ 15 (0.0)	0/ 16 (0.0)	NE		NE		NE		
Risk factors for progression to hospitalization									
0	0/ 3 (0.0)	1/ 5 (20.0)	0.50 (0.03, 9.46)	0.6440	0.43 (0.01, 14.08)	0.6344	0.20 (0.00, 11.57)	0.4386	0.5548
1	1/ 73 (1.4)	0/ 71 (0.0)	2.92 (0.12, 70.48)	0.5097	2.96 (0.12, 73.84)	0.5087	7.19 (0.14, 362.46)	0.3240	
>=2	2/203 (1.0)	5/207 (2.4)	0.41 (0.08, 2.08)	0.2804	0.40 (0.08, 2.10)	0.2794	0.43 (0.10, 1.90)	0.2643	

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 Cochran'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: 05JAN2022

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
 Study GS-US-540-9012 - (Cutoff Date: 06MAY2021)
 Study population
 Analysis of Proportion of patients with Severe Adverse Events excluding progression-related events - Subgroup analysis
 Safety Analysis Set

Subgroup Level	RDV IV for 3 Days (N=279)		Placebo (N=283)		RDV IV for 3 Days vs. Placebo		Peto OR (95% CI)		Interaction p-Value
	n/ N (%)	n/ N (%)	RR (95% CI)	p-Value	OR (95% CI)	p-Value	p-Value		
Region (Stratification factor)									
US	7/264 (2.7)	4/267 (1.5)	1.77 (0.52, 5.97)	0.3577	1.79 (0.52, 6.19)	0.3572	1.76 (0.53, 5.82)	0.3513	0.3654
Ex-US	1/ 15 (6.7)	2/ 16 (12.5)	0.53 (0.05, 5.29)	0.5913	0.50 (0.04, 6.17)	0.5887	0.52 (0.05, 5.46)	0.5892	
Age (Stratification factor)									
< 60 years	5/196 (2.6)	2/196 (1.0)	2.50 (0.49, 12.73)	0.2699	2.54 (0.49, 13.25)	0.2689	2.39 (0.54, 10.63)	0.2532	0.3007
>= 60 years	3/ 83 (3.6)	4/ 87 (4.6)	0.79 (0.18, 3.41)	0.7478	0.78 (0.17, 3.59)	0.7476	0.78 (0.17, 3.53)	0.7478	
Skilled Nursing Facility (Stratification factor)									
yes	0/ 8 (0.0)	1/ 7 (14.3)	0.30 (0.01, 6.29)	0.4353	0.25 (0.01, 7.34)	0.4252	0.12 (0.00, 5.96)	0.2850	0.3038
no	8/271 (3.0)	5/276 (1.8)	1.63 (0.54, 4.92)	0.3863	1.65 (0.53, 5.10)	0.3859	1.63 (0.54, 4.90)	0.3817	
Gender									
female	3/131 (2.3)	2/138 (1.4)	1.58 (0.27, 9.31)	0.6130	1.59 (0.26, 9.69)	0.6129	1.58 (0.27, 9.26)	0.6105	0.8200
male	5/148 (3.4)	4/145 (2.8)	1.22 (0.34, 4.47)	0.7590	1.23 (0.32, 4.68)	0.7589	1.23 (0.33, 4.63)	0.7589	
Duration of Symptoms prior to Study Day 1									
<=7 days	7/264 (2.7)	6/267 (2.2)	1.18 (0.40, 3.46)	0.7634	1.18 (0.39, 3.57)	0.7633	1.18 (0.39, 3.56)	0.7633	0.5559
>7 days	1/ 15 (6.7)	0/ 16 (0.0)	3.19 (0.14, 72.69)	0.4675	3.41 (0.13, 90.49)	0.4628	7.90 (0.16, 398.87)	0.3017	
Risk factors for progression to hospitalization									
0	0/ 3 (0.0)	1/ 5 (20.0)	0.50 (0.03, 9.46)	0.6440	0.43 (0.01, 14.08)	0.6344	0.20 (0.00, 11.57)	0.4386	0.4183
1	3/ 73 (4.1)	0/ 71 (0.0)	6.81 (0.36, 129.53)	0.2017	7.10 (0.36, 139.96)	0.1976	7.39 (0.76, 72.24)	0.0854	
>=2	5/203 (2.5)	5/207 (2.4)	1.02 (0.30, 3.47)	0.9751	1.02 (0.29, 3.58)	0.9751	1.02 (0.29, 3.57)	0.9751	

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 Cochran'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: 05JAN2022

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
 Study GS-US-540-9012 - (Cutoff Date: 06MAY2021)
 Study population
 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) - Subgroup analysis
 Safety Analysis Set

SOC / PT	Subgroup Level	RDV IV for 3 Days (N=279)		Placebo (N=283)		RDV IV for 3 Days vs. Placebo		Interaction		
		n/ N (%)	n/ N (%)	RR (95% CI)	p-Value	OR (95% CI)	p-Value	Peto OR (95% CI)	p-Value	
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Pyrexia	Region (Stratification factor)									0.1195
	US	0/264 (0.0)	10/267 (3.7)	0.05 (0.00, 0.82)	0.0358	0.05 (0.00, 0.80)	0.0342	0.13 (0.04, 0.46)	0.0015	
	Ex-US	1/ 15 (6.7)	1/ 16 (6.3)	1.07 (0.07, 15.57)	0.9624	1.07 (0.06, 18.82)	0.9624	1.07 (0.06, 17.95)	0.9630	
	Age (Stratification factor)									0.7338
	< 60 years	1/196 (0.5)	9/196 (4.6)	0.11 (0.01, 0.87)	0.0363	0.11 (0.01, 0.85)	0.0345	0.19 (0.06, 0.68)	0.0105	
	>= 60 years	0/ 83 (0.0)	2/ 87 (2.3)	0.21 (0.01, 4.30)	0.3107	0.20 (0.01, 4.33)	0.3084	0.14 (0.01, 2.26)	0.1659	
	Skilled Nursing Facility (Stratification factor)									0.5694
	yes	0/ 8 (0.0)	1/ 7 (14.3)	0.30 (0.01, 6.29)	0.4353	0.25 (0.01, 7.34)	0.4252	0.12 (0.00, 5.96)	0.2850	
	no	1/271 (0.4)	10/276 (3.6)	0.10 (0.01, 0.79)	0.0289	0.10 (0.01, 0.77)	0.0277	0.19 (0.06, 0.63)	0.0068	
	Gender									0.9735
	female	1/131 (0.8)	8/138 (5.8)	0.13 (0.02, 1.04)	0.0543	0.13 (0.02, 1.01)	0.0515	0.21 (0.06, 0.80)	0.0220	
	male	0/148 (0.0)	3/145 (2.1)	0.14 (0.01, 2.69)	0.1921	0.14 (0.01, 2.68)	0.1900	0.13 (0.01, 1.27)	0.0791	
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1									NE
<=7 days	1/264 (0.4)	11/267 (4.1)	0.09 (0.01, 0.71)	0.0219	0.09 (0.01, 0.69)	0.0207	0.18 (0.06, 0.58)	0.0038		
>7 days	0/ 15 (0.0)	0/ 16 (0.0)	NE	NE	NE	NE	NE	NE		
Risk factors for progression to hospitalization									0.7113	
0	0/ 3 (0.0)	1/ 5 (20.0)	0.50 (0.03, 9.46)	0.6440	0.43 (0.01, 14.08)	0.6344	0.20 (0.00, 11.57)	0.4386		
1	0/ 73 (0.0)	5/ 71 (7.0)	0.09 (0.00, 1.57)	0.0985	0.08 (0.00, 1.52)	0.0929	0.12 (0.02, 0.73)	0.0215		
>=2	1/203 (0.5)	5/207 (2.4)	0.20 (0.02, 1.73)	0.1450	0.20 (0.02, 1.73)	0.1434	0.26 (0.05, 1.32)	0.1054		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
 Subgroup analysis only for SOC / PT with significant overall treatment effect based on relative risk (alpha=0.05).
 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 Cochran'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: 05JAN2022

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
 Study GS-US-540-9012 - (Cutoff Date: 06MAY2021)
 Study population
 Analysis of Proportion of patients with Serious Adverse Event by SOC and PT - Subgroup analysis
 Safety Analysis Set

SOC / PT	Subgroup Level	RDV IV for 3 Days (N=279)		Placebo (N=283)		RDV IV for 3 Days vs. Placebo				Interaction p-Value		
		n/ N (%)	n/ N (%)	n/ N (%)	n/ N (%)	RR (95% CI)	p-Value	OR (95% CI)	p-Value		Peto OR (95% CI)	p-Value
SOC: Infections and infestations	Region (Stratification factor)											0.8286
	US	3/264 (1.1)	10/267 (3.7)	0.30 (0.08, 1.09)	0.0676	0.30 (0.08, 1.09)	0.0663	0.34 (0.11, 1.01)	0.0520			
	Ex-US	0/ 15 (0.0)	2/ 16 (12.5)	0.21 (0.01, 4.10)	0.3049	0.19 (0.01, 4.24)	0.2923	0.13 (0.01, 2.26)	0.1637			
	Age (Stratification factor)											0.4651
	< 60 years	2/196 (1.0)	5/196 (2.6)	0.40 (0.08, 2.04)	0.2699	0.39 (0.08, 2.05)	0.2689	0.42 (0.09, 1.86)	0.2532			
	>= 60 years	1/ 83 (1.2)	7/ 87 (8.0)	0.15 (0.02, 1.19)	0.0727	0.14 (0.02, 1.16)	0.0682	0.22 (0.05, 0.90)	0.0358			
	Skilled Nursing Facility (Stratification factor)											NE
	yes	0/ 8 (0.0)	0/ 7 (0.0)	NE		NE		NE				
	no	3/271 (1.1)	12/276 (4.3)	0.25 (0.07, 0.89)	0.0325	0.25 (0.07, 0.88)	0.0314	0.30 (0.11, 0.83)	0.0204			
	Gender											0.3619
	female	0/131 (0.0)	5/138 (3.6)	0.10 (0.01, 1.71)	0.1110	0.09 (0.01, 1.69)	0.1079	0.14 (0.02, 0.81)	0.0282			
	male	3/148 (2.0)	7/145 (4.8)	0.42 (0.11, 1.59)	0.2020	0.41 (0.10, 1.61)	0.2003	0.43 (0.12, 1.51)	0.1876			
	Duration of Symptoms prior to Study Day 1											NE
	<=7 days	3/264 (1.1)	12/267 (4.5)	0.25 (0.07, 0.89)	0.0316	0.24 (0.07, 0.88)	0.0305	0.29 (0.11, 0.82)	0.0197			
	>7 days	0/ 15 (0.0)	0/ 16 (0.0)	NE		NE		NE				
	Risk factors for progression to hospitalization											0.2996
	0	0/ 3 (0.0)	0/ 5 (0.0)	NE		NE		NE				
	1	1/ 73 (1.4)	1/ 71 (1.4)	0.97 (0.06, 15.25)	0.9842	0.97 (0.06, 15.85)	0.9842	0.97 (0.06, 15.70)	0.9843			
>=2	2/203 (1.0)	11/207 (5.3)	0.19 (0.04, 0.83)	0.0271	0.18 (0.04, 0.81)	0.0256	0.24 (0.08, 0.74)	0.0125				

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
 Subgroup analysis only for SOC / PT with significant overall treatment effect based on relative risk (alpha=0.05).
 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 Cochran'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: 05JAN2022