

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Remdesivir (Veklury®)

Gilead Sciences GmbH

Modul 4A

*Zur Behandlung von COVID-19 bei pädiatrischen
Patienten (im Alter von 4 Wochen bis <18 Jahren)*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 14.10.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	9
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	12
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	13
4.2 Methodik.....	20
4.2.1 Fragestellung.....	20
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	24
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	27
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	27
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	28
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	29
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.....	32
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	33
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	33
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	34
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	42
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	43
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	43
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	45
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	47
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	47
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	49
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	54
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	54
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	56
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	62
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	63
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	64
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT.....	67
4.3.1.3.1.2 Hospitalisierung – RCT.....	69

4.3.1.3.1.3	Sauerstoffbedarf und Beatmungsstatus – RCT	71
4.3.1.3.1.4	Unerwünschte Ereignisse – RCT	73
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	76
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	79
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	79
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	79
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	79
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	80
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	80
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	80
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	82
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT	83
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	83
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	83
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	83
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	84
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	84
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	86
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	86
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	86
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	86
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	86
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	88
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	90
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	90
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	93
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	93
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	99
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	100
4.3.2.3.3.1	Klinischer Status basierend auf der 7-Punkte-Ordinalskala – weitere Untersuchungen	100
4.3.2.3.3.2	Klinischer Status basierend auf der PEWS-Skala – weitere Untersuchungen	106
4.3.2.3.3.3	Hospitalisierung – weitere Untersuchungen.....	114
4.3.2.3.3.4	Sauerstoffbedarf und Beatmungsstatus – weitere Untersuchungen	116
4.3.2.3.3.5	Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	119
4.3.2.3.3.6	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	123
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	123
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	123
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	123

4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	124
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	129
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	129
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	129
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	129
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	130
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	130
4.6	Referenzliste.....	131
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		136
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		140
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		142
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		143
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		173
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		191

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von RCT für den Vergleich von RDV mit der zVT bei pädiatrischen Patienten (≥ 4 Wochen bis < 12 Jahre und ≥ 3 kg bis < 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert.....	25
Tabelle 4-2: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von RCT für den Vergleich von RDV mit der zVT bei pädiatrischen Patienten (< 18 Jahre und ≥ 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln	26
Tabelle 4-3: PEWS-Skala.....	39
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	48
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zbAM (Studie 9012, SAS).....	59
Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zbAM	63
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zbAM	64
Tabelle 4-14: Operationalisierung von Mortalität.....	67
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-16: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität aus RCT mit dem zbAM (Studie GS9012, FAS).....	68
Tabelle 4-17: Operationalisierung von Hospitalisierung	69
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Hospitalisierung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt Hospitalisierung aus RCT mit dem zbAM (Studie GS9012, FAS).....	70
Tabelle 4-20: Operationalisierung von Sauerstoffbedarf und Beatmungsstatus	72

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Sauerstoffbedarf und Beatmungsstatus in RCT mit dem zbAM	72
Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt Sauerstoffbedarf und Beatmungsstatus aus RCT mit dem zbAM (Studie GS9012, FAS)	73
Tabelle 4-23: Operationalisierung von UE	74
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt UE in RCT mit dem zbAM.....	74
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt UE aus RCT mit dem zbAM (Studie GS9012, SAS)	75
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt UE getrennt nach SOC und PT aus RCT mit dem zbAM (Studie GS9012, SAS)	75
Tabelle 4-27: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	78
Tabelle 4-28: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	78
Tabelle 4-29: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	80
Tabelle 4-30: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	81
Tabelle 4-31: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	81
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	81
Tabelle 4-33: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	82
Tabelle 4-34: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	84
Tabelle 4-35: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	84
Tabelle 4-36: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	85
Tabelle 4-37: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	85
Tabelle 4-38: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien mit dem zbAM.....	87
Tabelle 4-39: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien mit dem zbAM.....	88
Tabelle 4-40: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – Studien mit dem zbAM.....	90
Tabelle 4-41: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Studien mit dem zbAM	91
Tabelle 4-42: Studienpool – Studien mit dem zbAM	92
Tabelle 4-43: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien –weitere Untersuchungen mit dem zbAM	94

Tabelle 4-44: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zbAM.....	95
Tabelle 4-45: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zbAM (Studie GS5823).....	95
Tabelle 4-46: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zbAM.....	99
Tabelle 4-47: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	100
Tabelle 4-48: Operationalisierung von Klinischer Status (7-Punkte-Ordinalskala) – weitere Untersuchungen.....	100
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt klinischer Status (7-Punkte-Ordinalskala) in weiteren Untersuchungen mit dem zbAM	101
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt klinischer Status (7-Punkte-Ordinalskala, Werte zu Baseline und Tag 10) aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie GS5823).....	102
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt klinischer Status (7-Punkte-Ordinalskala, Patienten mit Verbesserung des klinischen Status um ≥ 2 Kategorien) aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie GS5823)	105
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt klinischer Status (7-Punkte-Ordinalskala, Patienten mit Verbesserung des klinischen Status um ≥ 1 Kategorie) aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie GS5823)	105
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt klinischer Status (7-Punkte-Ordinalskala, genesene Patienten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie GS5823)	106
Tabelle 4-54: Operationalisierung von PEWS-Skala – weitere Untersuchungen.....	107
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PEWS-Skala in weiteren Untersuchungen mit dem zbAM	107
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt PEWS Skala (Verhalten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie GS5823)	108
Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt PEWS-Skala (Kardiovaskulärer Zustand) aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie GS5823)	109
Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt PEWS-Skala (Atmung) aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie GS5823)	111
Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt PEWS-Skala (Gesamtscore) aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie GS5823)	113
Tabelle 4-60: Operationalisierung von Hospitalisierung – weitere Untersuchungen	114
Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Hospitalisierung in weiteren Untersuchungen mit dem zbAM	115
Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt Hospitalisierung (aus dem Krankenhaus entlassene Patienten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie GS5823)	116
Tabelle 4-63: Operationalisierung von Sauerstoffbedarf und Beatmungsstatus – weitere Untersuchungen.....	117

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Sauerstoffbedarf und Beatmungsstatus in weiteren Untersuchungen mit dem zbAM	117
Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt Sauerstoffbedarf und Beatmungsstatus aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie GS5823)	118
Tabelle 4-66: Operationalisierung von UE – weitere Untersuchungen	119
Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt UE in weiteren Untersuchungen mit dem zbAM	120
Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie GS5823).....	121
Tabelle 4-69: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	129
Tabelle 4-70: (Anhang): Ovid: Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis heute: 29. August 2022.....	137
Tabelle 4-71 (Anhang): Ovid: Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 bis heute: 29. August 2022	138
Tabelle 4-72 (Anhang): Ovid: Suchstrategie Cochrane 1991 bis heute: 29. August 2022	139
Tabelle 4-73: (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM bei pädiatrischen Patienten (im Alter <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.....	143
Tabelle 4-74: (Anhang): Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM bei pädiatrischen Patienten (im Alter <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.....	143
Tabelle 4-75 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GS5823	173
Tabelle 4-76 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GS9012	182
Tabelle 4-77 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GS5823.....	192
Tabelle 4-78 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GS9012.....	199

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: COVID-19-Phasen	36
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zbAM bei pädiatrischen Patienten (≥ 4 Wochen bis < 12 Jahren und ≥ 3 kg bis < 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert.....	52
Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zbAM bei pädiatrischen Patienten (< 18 Jahren und ≥ 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln	53
Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Abbildung 6: (Anhang): Flow-Chart der Studie GS5823	181
Abbildung 7 (Anhang): Flow-Chart der Studie GS9012	190

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)
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung (Extracorporeal Membrane Oxygenation)
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
(m)FAS	(Modified) Full-Analysis-Set
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstoffkonzentration
FLU-PRO	Influenza Patient-Reported Outcome
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
HLGT	High Level Group Term

Abkürzung	Bedeutung
HLT	High Level Term
HR	Hazard Ratio
i.v.	Intravenös
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
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
MAV	Arztkontakt (Medically Attended Visit)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MIS-C	Multisystem Inflammatory Syndrome in Children
MW	Mittelwert
n. b.	Nicht berechenbar
NIH	National Institutes of Health
NT-proBNP	N-terminales Pro-B-Natriuretisches Peptid
OR	Odds Ratio
PaO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction)
PEWS	Paediatric Early Warning System
PIMS	Akutes hyperinflammatorisches Syndrom mit Multiorganbeteiligung (Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome)
PK	Pharmakokinetik
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
SAS	Safety-Analyse-Set
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SIRS	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
SOC	System Organ Class
SpO ₂	Periphere kapillare Sauerstoffsättigung
STAKOB	Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger
STIKO	Ständige Impfkommission
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	Vereinigtes Königreich (United Kingdom)
ULN	Oberer Normwert (Upper Limit of Normal)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Remdesivir (RDV) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT).

Die Fragestellungen, die im vorliegenden Dossier untersucht werden, ergeben sich aus der Erweiterung der Zulassung von RDV auf:

- Pädiatrische Patienten (im Alter von mindestens 4 Wochen bis unter 12 Jahren¹ und mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg bis unter 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn)
- Pädiatrische Patienten (im Alter bis unter 18 Jahren² und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren Verlauf der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) zu entwickeln.

Ambulant³ mit RDV 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.

Im Beratungsgespräch am 12. August 2020 (Beratungsanforderung 2020-B-180) wurde als zVT für Patienten mit einer Pneumonie und Sauerstoffbedarf die „Therapie nach ärztlicher

¹ RDV bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von 12 bis <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), wurde nach der am 3. Juli 2020 erfolgten Zulassung, respektive nach der Änderung des Anwendungsgebiets mit einer Einschränkung der Art des Sauerstoffbedarfs am 21. Dezember 2020, im Rahmen des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG)-Prozesses bereits bewertet (Vorgangsnummer 2021-04-01-D-665), so dass die in diesem Anwendungsgebiet neue und damit bewertungsrelevante Population ausschließlich die pädiatrische Population im Alter von 4 Wochen bis <12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg bis <40 kg umfasst.

² RDV bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, wurde nach der am 20. Dezember 2021 erfolgten Zulassungserweiterung im Rahmen des AMNOG-Prozesses bereits bewertet (Vorgangsnummer 2022-01-15-D-789), so dass die in diesem Anwendungsgebiet neue und damit bewertungsrelevante Population ausschließlich die pädiatrische Population im Alter bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg umfasst.

³ Ungeachtet der durch die arzneimittelrechtliche Zulassung nicht ausgeschlossenen Möglichkeit einer ambulanten Therapie wird davon ausgegangen, dass RDV im deutschen Versorgungskontext tatsächlich auch weiterhin ausschließlich in Kliniken (teil-)stationär eingesetzt werden wird. Entsprechend ist RDV weiterhin nur als Klinikprodukt verfügbar, eine Distribution über Großhandel und nicht-krankenhausversorgende Apotheken erfolgt nicht.

Maßgabe“ vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegt⁴. Als Therapie nach ärztlicher Maßgabe wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte Behandlung von Patienten mit COVID-19 gewährleistet.

Der Zusatznutzenbewertung werden, sofern möglich, randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) zugrunde gelegt, da RCT mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt.

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von RDV werden Endpunkte herangezogen, die anerkannte patientenrelevante Therapieziele im Anwendungsgebiet abbilden. Diese Endpunkte umfassen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit.

Datenquellen

Zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens wird die beste verfügbare Evidenz herangezogen. Im vorliegenden Dossier ist dies Evidenz aus den folgenden beiden Studien:

- In der abgeschlossenen, nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden, multizentrischen klinischen Phase-II/III-Studie GS-US-540-5823 (im Folgenden als GS5823 bezeichnet) wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von RDV bei pädiatrischen Patienten ab 4 Wochen bis unter 12 Jahren mit COVID-19 mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert, untersucht.
- In der randomisierten, nicht-kontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studie GS-US-540-9012 (im Folgenden als GS9012 bezeichnet) wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von RDV bei ambulant behandelten Patienten ab 12 Jahren mit COVID-19 untersucht, bei denen ein Risiko für eine Krankheitsprogression besteht.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

- Population:
 - Pädiatrische Patienten (im Alter von mindestens 4 Wochen bis unter 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg bis unter 40 kg) mit COVID-19 mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn)
 - Pädiatrische Patienten (im Alter bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) 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

⁴ 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.

- Intervention:
 - Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 3 kg bis < 40 kg: Einmalige Initialdosis von RDV 5 mg/kg intravenös (i.v.) an Tag 1, gefolgt von RDV 2,5 mg/kg i.v. einmal täglich ab Tag 2
 - Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 40 kg: Einmalige Initialdosis von RDV 200 mg i.v. an Tag 1, gefolgt von RDV 100 mg i.v. einmal täglich ab Tag 2
- Vergleichstherapie: Therapie nach ärztlicher Maßgabe
- Endpunkte: Mortalität, Klinischer Status, Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand relevanter Patientenfragebögen, unerwünschte Ereignisse (UE)
- Studientyp: RCT
- Studiendauer: keine Einschränkung
- 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 nicht-randomisierte, offene, einarmige, multizentrische klinische Studie GS5823 herangezogen. Eingeschlossen wurden hospitalisierte pädiatrische Patienten, die aufgrund von COVID-19 eine medizinische Behandlung erhielten. Die Patienten erhielten RDV gemäß aktueller Fachinformation.

Des Weiteren 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.

Studie GS5823

Endpunkt Klinischer Status basierend auf der 7-Punkte-Ordinalskala

Der Anteil aller pädiatrischen Patienten, die an Tag 10 eine Verbesserung der 7-Punkte-Ordinalskala um ≥ 2 Kategorien hatten, betrug 75,0% (39/52 Patienten); die mediane Zeit bis

zur Verbesserung um ≥ 2 Kategorien für alle Patienten betrug 7 (Q1: 5, Q3: 10) Tage. Der Anteil aller Patienten, die an Tag 10 eine Verbesserung der 7-Punkte-Ordinalskala um ≥ 1 Kategorie hatten, betrug 77,4% (41/53 Patienten); die mediane Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 1 Kategorie für alle Patienten betrug 6 (Q1: 4, Q3: 9) Tage.

Der Anteil an genesenen Patienten betrug bis Tag 10 62,3% (33/53); die mediane Zeit bis zur Genesung für alle Patienten betrug 7 (Q1: 5, Q3: 16) Tage.

Endpunkt Klinischer Status basierend auf der Paediatric Early Warning System (PEWS)-Skala

Zu Baseline betrug der PEWS-Gesamtscore für die Gesamtpopulation 0 für 22,6% (12/53) der Patienten; 1, 2 oder 3 für 37,7% (20/53) der Patienten; 4, 5 oder 6 für 24,5% (13/53) der Patienten; und 7, 8 oder 9 für 15,1% (8/53) der Patienten. Bis Tag 10 hatten 37,7% (20/53) der Patienten eine Abnahme des PEWS-Gesamtscores um 1, 2 oder 3 Punkte, 15,1% (8 /53) der Patienten hatten eine Abnahme um 4, 5 oder 6 Punkte und 5,7% (3/53) der Patienten hatten eine Abnahme um 7, 8 oder 9 Punkte. Bis Tag 10 wurde bei 32,1% (17/53) der Patienten keine Verbesserung gemeldet; Erhöhungen des PEWS-Gesamtscores wurden für 7,6% (4/53) der Patienten berichtet.

Endpunkt Hospitalisierung

Bis Tag 10 wurden 60,4% (32/53) aller Patienten lebend aus dem Krankenhaus entlassen; die mediane Zeit bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus betrug für alle Patienten 8 (Q1: 5, Q3: 17) Tage. Bis Tag 30 wurden 83% aller Patienten lebend aus dem Krankenhaus entlassen. Von den Patienten, die bis Tag 30 nicht lebend entlassen wurden, befanden sich noch sieben im Krankenhaus (jeweils 2 in den Kohorten 1 und 2; 3 in Kohorte 4) und zwei Patienten sind verstorben (jeweils 1 in den Kohorten 1 und 8).

Endpunkt Sauerstoffbedarf und Beatmungsstatus

Drei (5,7%) Patienten benötigten invasive mechanische Beatmung; im Median wurde diese für 3 Tage eingesetzt. Insgesamt 14 (26,4%) Patienten erhielten im Median 4 Tage lang eine High-Flow Sauerstofftherapie und 15 (28,3%) Patienten benötigten im Median 2 Tage lang eine Low-Flow Sauerstofftherapie.

Endpunkt Unerwünschte Ereignisse

In der Population trat bei 71,7% der Patienten mindestens ein UE auf. Dabei wurden 20,8% der UE als schwerwiegend und 28,3% als schwer (Grad ≥ 3) eingestuft. Zwei Patienten (3,8%) brachen die Studie aufgrund von UE ab. Es gab drei Todesfälle (5,7%), alle bei Patienten mit komplexer medizinischer Vorgeschichte.

Studie GS9012

Endpunkt Mortalität

In der Studie GS9012 verstarb bis Tag 28 keiner der insgesamt acht pädiatrischen Patienten, weder im RDV-3d- noch im Placebo-Arm.

Endpunkt Hospitalisierung

In der Studie GS9012 wurde bis Studienende keiner der insgesamt acht pädiatrischen Patienten aufgrund von COVID-19 hospitalisiert oder intensivmedizinisch behandelt, weder im RDV-3d- noch im Placebo-Arm

Endpunkt Sauerstoffbedarf und Beatmungsstatus

In der Studie GS9012 benötigte bis Studienende keiner der insgesamt acht pädiatrischen Patienten aufgrund von COVID-19 zusätzlichen Sauerstoff oder wurde mechanisch beatmet, weder im RDV-3d- noch im Placebo-Arm.

Endpunkt Unerwünschte Ereignisse

In der Population der pädiatrischen Patienten der Studie 9012 trat bei einem Patienten im Placebo-Arm ein mildes, nicht-schwerwiegendes UE auf (Preferred Term [PT] Fatigue), es ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für die Population der Kinder und Jugendlichen gibt es derzeit keine spezifischen Therapieempfehlungen und nur wenige zugelassene Therapieoptionen, die Behandlung orientiert sich in erster Linie an Evidenz und Erfahrungen aus der Behandlung Erwachsener. Die im Folgenden genannten zugelassenen Empfehlungen basieren auf der gemeinsamen Stellungnahme der führenden Fachgesellschaften zur Klinik, Diagnostik und Therapie von Kindern mit COVID-19 vom Februar 2022:

- Für pädiatrische Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg, die keine Sauerstoffzufuhr benötigen und ein Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf aufweisen, ist die Kombination aus Casirivimab und Imdevimab sowie Sotrovimab zugelassen, dabei ist Sotrovimab der derzeit einzig verfügbare monoklonale Antikörper, der teilweise gegen die derzeit dominierende Omikron-Variante wirkt. Der Einsatz dieser monoklonalen Antikörper bei Kindern und Jugendlichen soll als Einzelfallentscheidung nach einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Die Substanzauswahl ist von der aktuellen epidemiologischen Situation abhängig, sofern keine Sequenzierung oder Mutationsanalyse vorliegen.
- Dexamethason ist zugelassen für pädiatrische Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg, die eine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen. Wie bei Erwachsenen ist auch bei pädiatrischen Patienten keine generelle Kortikosteroid-Gabe empfohlen.

- Bis zu der hier relevanten pädiatrischen Zulassungserweiterung wurde RDV bei Jugendlichen ab einem Alter von ≥ 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn) angewendet und empfohlen. Darüber hinaus kann gemäß Empfehlung auch eine Anwendung bei Kindern < 12 Jahren bzw. mit einem Körpergewicht < 40 kg mit dem klinischen Bild oder Risiken eines schwerwiegenden Verlaufs die möglichst frühzeitige Therapie mit RDV über 5 Tage (ohne Sauerstoffbedarf: über 3 Tage) (unter Abwägung des Nutzen-/Risiko-Verhältnisses) erwogen werden. Ebenso kann bei Risiko-Patienten eine 3-tägige Gabe erfolgen, falls keine neutralisierenden monoklonalen Antikörper zur Verfügung stehen. Dabei bescheinigen die Autoren der Empfehlung RDV ein gutes Sicherheitsprofil bei Kindern.

Weitere Therapieoptionen für Erwachsene wie zum Beispiel der Interleukin-6-Rezeptor-Antagonist Tocilizumab, Januskinase (JAK)-Inhibitoren wie Baricitinib oder der rekombinante humane Interleukin-1-Rezeptorantagonist Anakinra sind für pädiatrische Patienten nicht zugelassen und sollten gemäß Empfehlung in dieser Patientenpopulation nur nach einer Einzelfallentscheidung angewendet werden, sofern nicht kontraindiziert.

Vor diesem Hintergrund ist RDV eine hochrelevante neue Therapieoption der bis dato begrenzten Behandlungsmöglichkeiten bei pädiatrischen Patienten, dies insbesondere auch vor dem Hintergrund der Varianten-unabhängigen antiviralen Aktivität.

Die Studie GS5823 untersuchte pädiatrische Patienten (im Alter von mindestens 4 Wochen bis unter 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg bis unter 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn). Die Placebo-kontrollierte RCT GS9012 untersuchte pädiatrische Patienten (im Alter bis unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.

In den beiden hier relevanten Anwendungsgebieten wurde in den bisherigen Verfahren zu RDV sowohl für Erwachsene mit COVID-19 mit einer Pneumonie und Sauerstoffbedarf (Low-Flow Sauerstofftherapie zu Therapiebeginn) als auch für Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, vom G-BA im Vergleich zur zVT Therapie nach ärztlicher Maßgabe ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vergeben. In den Therapieempfehlungen der Fachgruppe COVRIIN am RKI zur antiviralen Therapie in der Frühphase einer SARS-CoV-2-Infektion bei Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf von COVID-19 (bei asymptomatischen Patienten oder Patienten mit milder COVID-19) wird RDV als Virostatikum der ersten Wahl genannt. In den Hinweisen zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19 des Ständigen Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger beim Robert-Koch-Institut (STAKOB) wird RDV in der Frühphase von COVID-19 bei Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf, die noch keine Sauerstoffsupplementation benötigen, und bei Patienten

mit Low-Flow-Sauerstoffbedarf (jeweils maximal bis zu sieben Tage nach Symptombeginn) empfohlen. Auch in den Empfehlungen in der gemeinsamen Stellungnahme der führenden Fachgesellschaften zur Klinik, Diagnostik und Therapie von Kindern mit COVID-19 wird RDV bereits entsprechend empfohlen, darüber hinaus kann auch eine Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren bzw. mit einem Körpergewicht unter 40 kg mit dem klinischen Bild oder Risiken eines schwerwiegenden Verlaufs (über fünf Tage/ohne Sauerstoffbedarf: über drei Tage) (unter Abwägung des Nutzen-/Risiko-Verhältnisses) erwogen werden. Ebenso kann bei Risiko-Patienten eine 3-tägige Gabe erfolgen, falls keine neutralisierenden monoklonalen Antikörper zur Verfügung stehen. Dabei bescheinigen die Autoren der Empfehlung RDV ein gutes Sicherheitsprofil bei Kindern, das durch Publikationen zum Einsatz von RDV bei Kindern gestützt wird.

In den vorliegenden Anwendungsgebieten ist auf Basis der grundsätzlichen Vergleichbarkeit des Erkrankungsbildes durch die zugrunde liegende identische virale Ursache von einer Übertragbarkeit der Daten von erwachsenen Patienten aus vergleichenden Studien auf die Population der Jugendlichen und Kinder auszugehen. Dies gilt auch basierend auf den Feststellungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), welche die Mindestvoraussetzungen für einen Evidenztransfer darstellen. Bereits im ersten Zulassungsverfahren zu RDV hat die EMA im Hinblick auf Jugendliche Folgendes vermerkt (www.ema.europa.eu):

The disposition of RDV and metabolites is expected to be similar in adults and adolescents; thus, the PK in adult patients is expected to be generalizable to adolescents.

Unabhängig davon, dass der Verlauf von COVID-19 bei den meisten Kindern und Jugendlichen mild ist, kann es auch in dieser Population zu schweren Verläufen kommen, dann ist ein vergleichbarer Verlauf der Erkrankung im Hinblick auf Morbidität und Mortalität wie bei Erwachsenen zu erwarten. Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass der Altersunterschied hinsichtlich der antiviralen Aktivität und klinischen Wirksamkeit von RDV keine Rolle spielt. Auch hinsichtlich der Sicherheit bestehen keine Bedenken für einen Einsatz von RDV bei pädiatrischen Patienten, nicht zuletzt aufgrund der adäquaten, körpergewichtsangepassten Dosierung bei Patienten <40 kg. Mit RDV steht eine nicht nur gut wirksame, sondern auch eine insgesamt gut verträgliche, Varianten-unabhängig antiviral wirksame Behandlungsoption zur Verfügung.

Vor diesem Hintergrund kann der vom G-BA festgestellte Zusatznutzen von RDV für Erwachsene auf Basis der verfügbaren Studienergebnisse auf die gesamte pädiatrische Zulassungspopulation in den beiden hier relevanten Anwendungsgebieten übertragen werden. Es kann somit ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden, der aufgrund der nicht-vergleichenden Evidenz als nicht quantifizierbar eingestuft wird.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von RDV im Vergleich zur zVT. Gemäß Zulassung wird RDV angewendet zur Behandlung von COVID-19 bei [1]:

- Erwachsenen und pädiatrischen Patienten (im Alter von mindestens 4 Wochen und mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg bis unter 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn)
- Erwachsenen und pädiatrischen Patienten (mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.

Die Fragestellungen, die im vorliegenden Dossier untersucht werden, ergeben sich aus der Erweiterung der Zulassung von RDV auf:

- Pädiatrische Patienten (im Alter von mindestens 4 Wochen bis unter 12 Jahren¹ und mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg bis unter 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn)
- Pädiatrische Patienten (im Alter bis unter 18 Jahren² und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.

Ambulant³ mit RDV 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].

Am 3. Juli 2020 erhielt RDV von der EMA eine bedingte Zulassung für das Anwendungsgebiet zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert. Am 21. Dezember 2020 wurde eine Änderung des Anwendungsgebiets mit Einschränkung der Art des Sauerstoffbedarfs auf Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn von der Europäischen Kommission beschlossen. Im weiteren Verlauf erfolgte am 20. Dezember 2021 eine Erweiterung der Zulassung auf Erwachsene, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln. Im August 2022 hat die EMA die bedingte Zulassung von RDV in eine reguläre umgewandelt.

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 und für die Population der Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, mit Beschluss vom 7. Juli 2022 bereits festgestellt [2, 3].

Patientenpopulation

Gemäß der aktuellen Zulassungserweiterung umfasst das vorliegende Dossier somit zwei relevante Patientenpopulationen wie folgt:

- Pädiatrische Patienten (im Alter von mindestens 4 Wochen bis unter 12 Jahren¹ und mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg bis unter 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn)

- Pädiatrische Patienten (im Alter bis unter 18 Jahren² und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg), 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 pädiatrischen 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 oder Sichelzellanämie.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist das Nukleotid-Analogon RDV.

Dosierung:

Die empfohlene Dosierung von RDV für pädiatrische Patienten im Alter von mindestens 4 Wochen (mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg bis unter 40 kg) ist eine Initialdosis von RDV 5 mg/kg i.v. an Tag 1, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von RDV 2,5 mg/kg i.v. einmal täglich.

Die empfohlene Dosierung von RDV für pädiatrische Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg ist eine Initialdosis von RDV 200 mg i.v. an Tag 1, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von RDV 100 mg i.v. einmal täglich.

Behandlungsdauer:

Für pädiatrische Patienten im Alter von mindestens 4 Wochen (mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg bis unter 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert, sollte die Behandlungsdauer bis zu insgesamt 10 Tage betragen.

Für pädiatrische Patienten (mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, sollte die Behandlung so bald wie möglich nach der Diagnose von COVID-19 und innerhalb von 7 Tagen nach Symptombeginn begonnen werden. Die gesamte Behandlungsdauer sollte 3 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 festgelegt⁴. Als Therapie nach ärztlicher Maßgabe wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte Behandlung von Patienten mit COVID-19 gewährleistet [4]. Im Verfahren zu RDV bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln (Vorgangsnummer 2022-01-15-D-789), wurde diese zVT ebenfalls herangezogen [3], desgleichen in den derzeit noch laufenden Verfahren zu

Casirivimab/Imdevimab (Vorgangsnummer 2022-04-15-D-810) und Sotrovimab (Vorgangsnummer 2022-05-15-D-817).

Für die Behandlung von COVID-19 bei pädiatrischen Patienten (im Alter von mindestens 4 Wochen bis unter 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg bis unter 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn) liegen bis jetzt keine weiteren zugelassenen antiviralen Therapien vor. 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) [5]. Daher ist entsprechend der aktuellen Situation für RDV als zVT für die Behandlung von COVID-19 bei pädiatrischen Patienten, mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn), eine patientenindividuelle Therapie nach ärztlicher Maßgabe heranzuziehen.

Eine Zulassung für die Behandlung von COVID-19 bei pädiatrischen Patienten (im Alter von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, liegt für die monoklonalen Antikörper Casirivimab in Kombination mit Imdevimab und Sotrovimab vor [6, 7].

Die Zulassung der monoklonalen Antikörper für das vorliegende Anwendungsgebiet besteht 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 [8]. 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. Hinzu kommt, dass die Wirksamkeit der monoklonalen Antikörper grundsätzlich abhängig von der jeweiligen Virusvariante und damit per se limitiert ist. Daher ist entsprechend der aktuellen Situation für RDV als zVT für die Behandlung von COVID-19 bei pädiatrischen Patienten, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, ebenfalls eine patientenindividuelle Therapie nach ärztlicher Maßgabe heranzuziehen.

Endpunkte

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von RDV werden Endpunkte herangezogen, die anerkannte patientenrelevante Therapieziele im Anwendungsgebiet abbilden. Diese Endpunkte umfassen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit. Eine umfassende Auflistung der im Rahmen des Dossiers eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkte zusammen mit der Begründung ihrer Patientenrelevanz findet sich in Abschnitt 4.2.5.2.

Studientypen

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

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

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

Tabelle 4-1: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von RCT für den Vergleich von RDV mit der zVT bei pädiatrischen Patienten (≥ 4 Wochen bis < 12 Jahre und ≥ 3 kg bis < 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Population	Pädiatrische Patienten (im Alter von mindestens 4 Wochen bis unter 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg bis unter 40 kg) mit COVID-19 mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn)	1	<ul style="list-style-type: none"> • Personen ohne COVID-19 • Personen mit COVID-19 ohne Pneumonie • Personen mit COVID-19 mit Pneumonie, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert • Personen mit COVID-19 mit Pneumonie, die eine invasive Sauerstoffzufuhr einschließlich ECMO erfordert • Pädiatrische Patienten im Alter von < 4 Wochen oder ≥ 12 Jahren oder mit einem Körpergewicht von < 3 kg oder ≥ 40 kg 	1
Intervention	RDV mit einer Behandlungsdauer von bis zu insgesamt zehn Tagen: <u>Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 3 kg und < 40 kg:</u> Einmalige Initialdosis von RDV 5 mg/kg i.v. an Tag 1, gefolgt von RDV 2,5 mg/kg i.v. einmal täglich ab Tag 2.	2	Andere Intervention oder abweichende Dosierungen	2
Vergleichs-therapie	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 anhand relevanter Patientenfragebögen • UE 	4	Keiner der genannten patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet	4
Studientyp	RCT	5	Andere Studientypen	5
Studiendauer	keine Einschränkung	6	keine Einschränkung	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
CONSORT=Consolidated Standards of Reporting Trials, COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, ECMO=Extrakorporale Membranoxygenierung, i.v.=Intravenös, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, RDV=Remdesivir, UE=Unerwünschtes Ereignis				

Tabelle 4-2: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von RCT für den Vergleich von RDV mit der zVT bei pädiatrischen Patienten (<18 Jahre und ≥ 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Population	Pädiatrische Patienten (im Alter bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) 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 • Erwachsene (≥ 18 Jahre) und Kinder (<40 kg) 	1
Intervention	RDV mit einer Behandlungsdauer von drei Tagen: <u>Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 40 kg:</u> 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

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
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
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

a: Relevantes Kriterium ist die Behandlungsdauer: 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

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 zu bewertenden Arzneimittel (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/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und

Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

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

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

Zusätzlich wird in dem Clinical Data Suchportal der 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 identifiziert wurden (Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers [pU], bibliografische Literaturrecherche oder Studienregistersuche), 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 –ergebnissen⁵. 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.

⁵ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack 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

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

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

Die Ergebnisse der Suche auf der Internetseite des G-BA nach RCT mit dem zbAM RDV sind in Abschnitt 4.3.1.1.4 und 4.3.2.3.1.4 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.

Bei der Bewertung der Verzerrungsaspekte wird dem Vorgehen der Formatvorlage, insbesondere den Anforderungen in Anhang 4-F, gefolgt.

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)⁶. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁷ bzw. STROBE-Statements⁸ 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.

Im vorliegenden Dossier werden die in die Bewertung einfließenden Studien anhand von Design-Charakteristika (Studiendesign, Studiendauer, Zahl der randomisierten Patienten, Ort und Zeitraum der Studiendurchführung, Interventionen, primäres Zielkriterium und relevante sekundäre Zielkriterien) nach CONSORT beschrieben. Die Beschreibung der Design-Charakteristika deckt die im CONSORT-Statement angegebenen Items 2b bis 14 ab. Darüber hinaus wird in Anhang 4-E der Patientenfluss in den Einzelstudien mithilfe der Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart dargestellt. Dies gilt auch für in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellte nicht-randomisierte Studien (nicht-vergleichende interventionelle Studien). Die Verwendung des Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)-

⁶ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

⁷ 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.

⁸ 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.

Statements ist für die Beschreibung nicht-randomisierter Studien nicht geeignet, da es zur Darstellung von epidemiologischen Beobachtungsstudien, insbesondere Kohortenstudien und Fall-Kontroll-Studien, entwickelt wurde [9]. Das Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design (TREND)-Statement basiert auf dem CONSORT-Statement und enthält zusätzlich Kriterien, die speziell relevant sind, um Verhaltensinterventionen im Rahmen von nicht-randomisierten Studien zu beschreiben [10]. Somit wird davon ausgegangen, dass nicht-randomisierte Studien adäquat mittels des CONSORT-Statements beschrieben werden können, Kriterien bezüglich der Randomisierung werden als nicht zutreffend gekennzeichnet.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

Die in den relevanten Studien untersuchte Studienpopulation wird 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, sofern verfügbar:

- Alter,
- Geschlecht,

- Abstammung,
- Ethnie,
- Körpergewicht (kg) zu Baseline,
- Größe (cm) zu Baseline,
- Body Mass Index (BMI, kg/m²) zu Baseline

Als krankheitsbeschreibende Faktoren werden, sofern verfügbar,

- Symptombdauer vor Behandlungsbeginn
- Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf
- Dauer der Hospitalisierung vor der ersten RDV-Dosis (Tage),
- Dauer der Symptome vor der ersten RDV-Dosis (Tage),
- Beatmungsstatus,
- COVID-19-bedingte Krankheitsmanifestationen,

beschrieben. Darüber hinaus wird die Disposition der Patienten mit Angabe der Gründe für einen vorzeitigen Abbruch der Studie oder der Behandlung beschrieben.

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

- Mortalität (im Rahmen der UE)
- Morbidität
 - Klinischer Status
 - Hospitalisierung
 - Sauerstoffbedarf und Beatmungsstatus
- UE
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - Schwere UE
 - UE, die zum Therapieabbruch führten
 - Häufige UE, SUE und schwere UE getrennt nach System Organ Class (SOC) und PT

Daneben werden ergänzend die Gesamtrate UE sowie UE, die zum Therapieabbruch führten, getrennt nach SOC und PT berichtet, bei der Ableitung des Zusatznutzens jedoch nicht herangezogen.

Mortalität

Die Mortalität, im vorliegenden Fall im Rahmen der UE erhoben, zählt aufgrund ihrer eindeutigen Erhebung (nur Tod zählt als Ereignis) zu den harten, patientenrelevanten Endpunkten. Dies bestätigt auch der G-BA: Nach § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ [11]. Entsprechend ist die Mortalität als patientenrelevanter Endpunkt im Sinne der VerfO anzusehen.

Morbidität

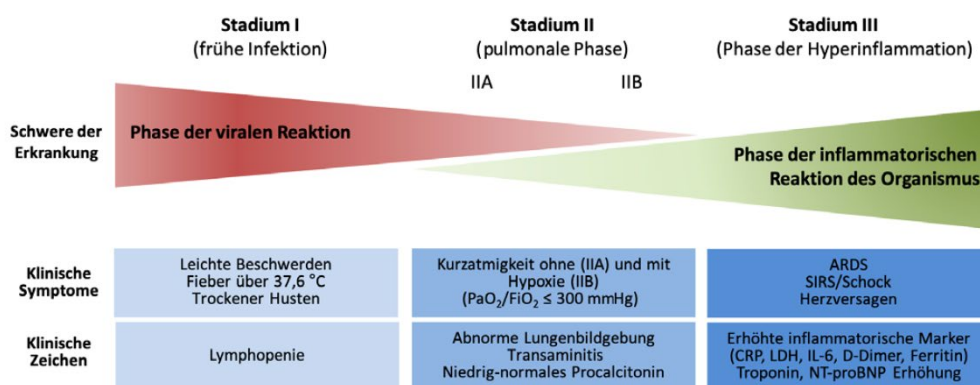


Abbildung 1: COVID-19-Phasen

Quelle: Modifiziert nach [12]

ARDS=Akutes Lungenversagen oder akutes Atemnotsyndrom, CRP=C-reaktives Protein, FiO₂=Inspiratorische Sauerstoffkonzentration, IL=Interleukin, LDH=Lactatdehydrogenase, NT-proBNP=N-terminales Pro-B-Natriuretisches Peptid, PaO₂=Sauerstoffpartialdruck, SIRS=Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom

Abbildung 1 veranschaulicht die drei COVID-19-Phasen sowie die damit verbundene Symptomatik [12]: 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 [5, 13]. 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 [5, 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 [12].

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 Symptome. Diese zweite Phase der Infektion (pulmonale oder pneumovaskuläre Erkrankung) entspricht einer viralen SARS-CoV-2-Pneumonie [12, 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), Dyspnoe, 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 zusätzlichen Sauerstoffgabe bei pädiatrischen Patienten ist mindestens eines der folgenden Symptome (zusätzlichen zu Symptomen einer milden oder moderaten Erkrankung): Periphere kapillare Sauerstoffsättigung (SpO_2) $<92\%$ der Raumluft, Tachypnoe (unabhängig von Fieber und Schreien), weitere systemische Symptome (wie Schläfrigkeit, Lethargie, Krampfanfälle, Dehydrierung) und/oder Sepsis [13].

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 bei 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) [5, 13, 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 akuten Lungenversagens oder akuten Atemnotsyndroms (ARDS) und/oder zum klinischen Bild einer Sepsis, respektive eines septischen Schocks mit Multiorganversagen, das mit einer hohen Mortalität assoziiert ist [12, 14, 15, 20]. Bei Kindern

und Jugendlichen kann es in der hyperinflammatorischen Phase nicht nur zu einem ARDS, sondern auch zur Ausbildung der seltenen, aber schweren Folgeerkrankung eines PIMS/MIS-C kommen [13]. Es besteht in vielen Fällen ein erhöhtes Risiko einer Schocksymptomatik und einer Herz-Kreislauf-Insuffizienz und etwa die Hälfte der betroffenen pädiatrischen Patienten muss intensivmedizinisch behandelt werden [22].

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

Klinischer Status

Zur Abbildung der COVID-19-assoziierten Morbidität wird der Endpunkt klinischer Status als patientenrelevanter Endpunkt in Bezug auf die Symptomatik und Heilung der COVID-19 dargestellt. Gemäß der VerFO des G-BA bemisst sich der patientenrelevante therapeutische Effekt eines Arzneimittels unter anderem an der Verbesserung des Gesundheitszustands [11]. Der Endpunkt klinischer Status beschreibt über die erfassten Parameter direkt den Gesundheitszustand und wird entsprechend in den vorliegenden Operationalisierungen als direkt patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt eingestuft.

In der Studie GS5823 wurde der klinische Status anhand einer 7-Punkte-Ordinalskala und anhand des PEWS erhoben.

Die 7-Punkte-Ordinalskala wurde wie folgt definiert:

- 1) Tod
- 2) Hospitalisiert, invasive mechanische Beatmung oder extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO)
- 3) Hospitalisiert, nicht-invasive mechanische Beatmung oder High-Flow Sauerstofftherapie
- 4) Hospitalisiert, Low-Flow Sauerstofftherapie
- 5) Hospitalisiert, kein zusätzlicher Sauerstoff benötigt, kontinuierliche medizinische Betreuung (COVID-19 oder andere) benötigt
- 6) Hospitalisiert, kein zusätzlicher Sauerstoff benötigt, keine kontinuierliche medizinische Betreuung benötigt (außer RDV-Gabe gemäß Protokoll)
- 7) Nicht-hospitalisiert

Die PEWS-Skala dient der Beurteilung der Schwere der Erkrankung und zur Vorhersage der Dringlichkeit der medizinischen Betreuung bei hospitalisierten Kindern. Dabei werden

Verhalten, kardiovaskulärer Zustand und Atmung auf einer Skala von 0 bis 3 beurteilt. Zusätzlich wird der Summenscore als Summe der drei Einzelscores berechnet [23, 24].

Ist ein Patient an ein Beatmungsgerät angeschlossen, sollte in der Kategorie Atmung der Wert 3 vergeben werden. Patienten mit ECMO werden speziell gekennzeichnet und die weitere Hämodynamik und der klinische Verlauf werden analysiert.

Je höher der Wert der PEWS-Skala, desto schlechter der Zustand des Patienten.

Tabelle 4-3: PEWS-Skala

	0	1	2	3
Verhalten	<ul style="list-style-type: none"> • Spielend • Angemessen 	<ul style="list-style-type: none"> • Schlafend 	<ul style="list-style-type: none"> • Reizbar 	<ul style="list-style-type: none"> • Lethargisch und/oder • Verwirrt und/oder • Reduzierte Reaktion auf Schmerzen
Kardiovaskulärer Zustand	<ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb normaler Parameter für das Alter • Rosa und/oder • Rekapillarisation 1-2 Sekunden 	<ul style="list-style-type: none"> • Tachykardie <20 über normal für das Alter und/oder • Blass und/oder • Rekapillarisation 3 Sekunden 	<ul style="list-style-type: none"> • Tachykardie 20-29 über normal für das Alter • Grau und/oder • Rekapillarisation 4 Sekunden 	<ul style="list-style-type: none"> • Tachykardie ≥ 30 über oder Bradykardie ≥ 10 unter der Altersnorm oder • Grau • Rekapillarisation 5 Sekunden
Atmung	<ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb normaler Parameter • Keine Retraktionen 	<ul style="list-style-type: none"> • Atemfrequenz >10 über normalen Werten bei Verwendung von Hilfsmuskeln • 30+% FiO₂ oder 3+ L/min 	<ul style="list-style-type: none"> • Atemfrequenz >20 über Normalparameter und Retraktionen • 40+% FiO₂ oder 6+ L/min 	<ul style="list-style-type: none"> • Atemfrequenz ≥ 5 unter normalen Parametern mit Retraktionen und röchelnden Atemgeräuschen • 50% FiO₂ oder 8+ L/min

FiO₂=Inspiratorische Sauerstoffkonzentration

Hospitalisierung

Bei einer Hospitalisierung ist davon auszugehen, dass sich die krankheitsspezifische Symptomatik in einem Ausmaß verschlechtert hat, das eine stationäre Behandlung unabdingbar macht. Die Hospitalisierung ist somit eine konkrete Folge des Fortschreitens von COVID-19, das mit einer Verschlechterung der Symptomatik einhergeht. Daher kann eine Hospitalisierung als Annäherung an den klinischen Zustand einer Symptomverschlechterung angesehen werden. Außerdem kann der Patient die zunehmenden 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 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 gerade auch für pädiatrische Patienten grundsätzlich eine starke Belastung sowie eine Einschränkung des alltäglichen Lebens dar. Ergänzend zu der schweren Symptomatik von COVID-19, aufgrund derer die 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 Kinder und Jugendlichen: Neben der fremden Umgebung und dem unbekanntem medizinischen Personal stellt die teilweise sehr lange Trennung von der Familie, Freunden und anderen Bezugspersonen sowie die Angst vor dem, was im Krankenhaus geschieht, eine äußerst große Belastung 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. Selbst erwachsene hospitalisierte COVID-19-Patienten berichten beispielsweise eine bedeutend geringere gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des Short Form-36 als nicht-hospitalisierte Patienten [25]. Des Weiteren haben Patienten, die wegen COVID-19 ins Krankenhaus eingeliefert wurden, häufig nach der Entlassung Angstzustände und Depressionen [26].

Ebenfalls nicht zu vernachlässigen ist die Hospitalisierung und die intensivmedizinische Behandlung in Bezug auf die Überlastung des Gesundheitssystems. Das RKI führt in seiner Risikobewertung aus:

„Das Gesundheitswesen ist weiterhin pandemiebedingt belastet, wenn auch aktuell weniger stark als in vorherigen Wellen. Da die verfügbaren Impfstoffe einen guten Schutz vor einer schweren COVID-19-Erkrankung bieten, ist grundsätzlich davon auszugehen, dass eine hohe Impfquote zu einer Entlastung des Gesundheitssystems beiträgt. Durch die Verbreitung der Omikronvariante kann es regional dennoch zu einer Einschränkung der Kapazitäten für die adäquate medizinische und intensivmedizinische Versorgung von Patientinnen und Patienten mit anderen schweren Erkrankungen kommen. Dieser Effekt kann sich durch Zunahme anderer respiratorischer Erkrankungen z. B. durch Influenza erheblich verstärken.“ [27].

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 Placebo-Behandlung eine Hospitalisierungsrate von 6,4% von 283 COVID-19-Patienten. Eine Risikoreduktion dieses Ausmaßes hätte eine deutliche Verbesserung der Lage der deutschen Krankenhäuser, der Kapazitäten für die medizinische und intensivmedizinische Versorgung und des deutschen Gesundheitssystems zur Folge. Daten zur Entlastung des Gesundheitssystems durch die Gabe von RDV wurden bereits publiziert [28].

Der Endpunkt Hospitalisierung wurde bereits vom G-BA als patientenrelevant anerkannt [3]: „Im vorliegenden Anwendungsgebiet kurieren Patientinnen und Patienten milde und moderate Verläufe in der Regel in häuslicher Isolation aus, während eine Hospitalisierung in der Regel nur bei einer Verschlechterung der Symptomatik aufgrund von COVID-19 erfolgt. Daher kann eine Hospitalisierung im vorliegenden Fall als Annäherung an den klinischen Zustand einer Symptomverschlechterung angesehen werden. Damit gibt der Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von COVID-19“ Rückschlüsse auf die krankheitsspezifische Morbidität und wird in diesem speziellen Fall herangezogen.“

Sauerstoffbedarf und Beatmungsstatus

Das Fortschreiten von COVID-19 hin zu einer schweren Erkrankung manifestiert sich bei pädiatrischen Patienten anhand der folgenden Symptome:

- SpO₂ <92% der Raumluft
- Tachypnoe (unabhängig von Fieber und Schreien): Atemfrequenz >60 Atemzüge/Minute (Patienten <3 Monate); >50 Atemzüge/Minute (Patienten zwischen 3 und 12 Monate); >40 Atemzüge/Minute (Patienten zwischen 1 und 5 Jahre); >30 Atemzüge/Minute (Patienten >5 Jahre) sowie Dyspnoe, Zyanose, intermittierende Apnoe
- Systemische Symptome: Schläfrigkeit, Lethargie, Krampfanfälle, Dehydrierung
- Sepsis

Die Endpunkte Sauerstoffbedarf und Beatmungsstatus sind insofern patientenrelevant, als dass zum einen direkt Rückschluss auf die Morbidität der pädiatrischen Patienten gezogen werden kann, zum anderen ist davon auszugehen, dass insbesondere die invasive Beatmung auf der Intensivstation analog zu den Erwachsenen auch bei Kindern mit einer schlechten Prognose und deutlich erhöhter Morbidität und Mortalität verbunden ist. So wurde bei erwachsenen invasiv mechanisch beatmeten Patienten in einer deutschen Studie mit 10.021 hospitalisierten COVID-19-Patienten eine Sterblichkeitsrate von 53% beobachtet [29]. Hinzu kommen die erheblichen Spät- und Langzeitfolgen einer intensivstationären Behandlung mit Beatmung bei Erwachsenen wie bei Kindern: Neben Lungenschädigungen werden kognitive Dysfunktionen, Depressionen, Angststörungen und posttraumatische Belastungsstörungen beschrieben, des Weiteren neuromuskuläre Organdysfunktionen [30].

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 [11, 31].

Die konkreten Operationalisierungen und Details zur Analyse der jeweiligen patientenrelevanten Endpunkte sind in Abschnitt 4.3.2.3.3 erläutert.

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

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.

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

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

Entfällt, da keine Meta-Analysen durchgeführt werden.

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.

Entfällt, da keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden.

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

¹¹ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

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.

Die Zulassungserweiterung von RDV für pädiatrische Patienten basiert auf der nicht-vergleichenden Studie GS5823 sowie der RCT GS9012.

Eine Untersuchung potenzieller Effektmodifikatoren ist bei der nicht-vergleichenden Studien GS5823 nicht möglich, deshalb werden für diese Studie keine Subgruppenanalysen dargestellt.

In die RCT GS9012 wurden in der hier relevanten pädiatrischen Population im Alter von <18 Jahren lediglich 8 Patienten eingeschlossen, daher wird auf die Darstellung von Subgruppenanalysen und die Beschreibung der Methodik verzichtet.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale 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 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}

¹² Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

¹³ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁴ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁵ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹⁶ Schöttker B, Lüthmann 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-Burke 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.

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

Entfällt, da keine indirekten Vergleiche durchgeführt werden.

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 pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 (Interimanalyse Part A) 8. Juli 2020 (Finale Analyse Part A) 21. 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
GS5773	Nein	Ja	Abgeschlossen	<u>Studiendauer:</u> 28 Tage <u>Datenschnitte:</u> 23. April 2020 (Interimanalyse Part A) 19. Mai 2020 (Finale Analyse Part A) 9. September 2020 (Finale Analyse Part B) ^a	<u>Part A:</u> 5 Tage RDV 10 Tage RDV <u>Part B:</u> 10 Tage RDV bei Patienten unter mechanischer Beatmung 5 oder 10 Tage RDV
GS5912	Nein	Ja	Abgebrochen	<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> 1. Juli 2021 (PK-Daten) 12. August 2021 (CRF- und FLU-PRO-Daten) 13. August 2021 (Lab-Daten)	3 Tage RDV 3 Tage Placebo

CRF=Case Report Form, FLU-PRO=Influenza Patient-Reported Outcome, PK=Pharmakokinetik, RDV=Remdesivir

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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in der Tabelle 4-4 haben den Stand vom 29. August 2022.

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 pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Pädiatrische Patienten (≥4 Wochen bis <12 Jahren und ≥3 kg bis <40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert	
GS5774	Es wurden nur Patienten im Alter von ≥12 Jahren eingeschlossen. Die eingeschlossene Patientenpopulation entspricht nicht der Zulassungserweiterung.
GS5773	Es wurden nur Patienten im Alter von ≥12 Jahren eingeschlossen. Die eingeschlossene Patientenpopulation entspricht nicht der Zulassungserweiterung.
GS5912	Es wurden nur Patienten im Alter von ≥12 Jahren eingeschlossen. Die eingeschlossene Patientenpopulation entspricht nicht der Zulassungserweiterung.
GS9012	Es wurden nur Patienten im Alter von ≥12 Jahren eingeschlossen. Die eingeschlossene Patientenpopulation entspricht nicht der Zulassungserweiterung.
Pädiatrische Patienten (<18 Jahre und ≥40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln	
GS5774	Die Behandlungsdauer gemäß Protokoll betrug 5 oder 10 Tage. Die Behandlungsdauer entspricht nicht der Zulassungserweiterung.
GS5773	Die Behandlungsdauer gemäß Protokoll betrug 5 oder 10 Tage. Die Behandlungsdauer entspricht nicht der Zulassungserweiterung.
GS5912	Die Behandlungsdauer gemäß Protokoll betrug bis zu 5 Tage. Die Behandlungsdauer entspricht nicht der Zulassungserweiterung.

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.

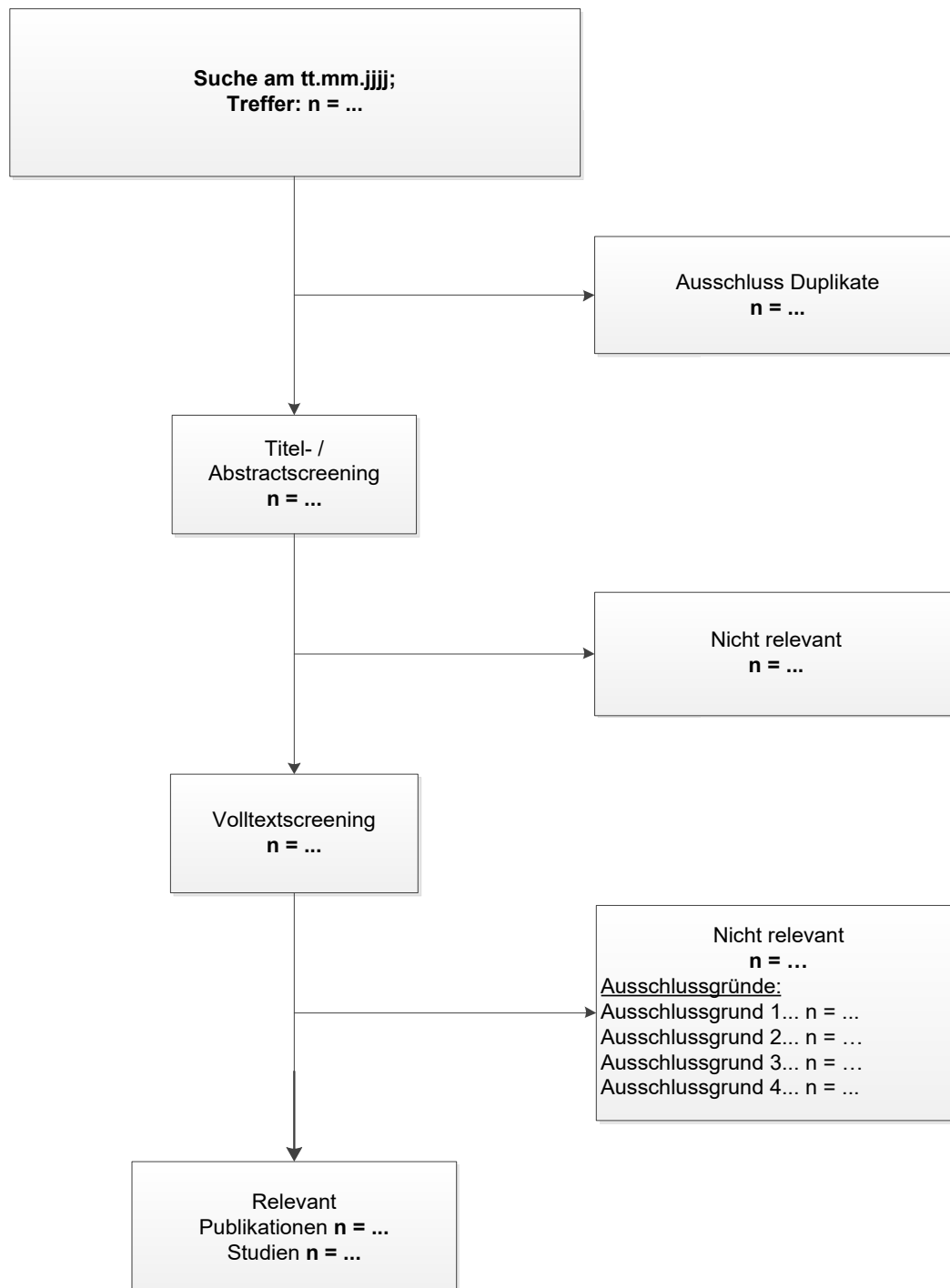


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die umfassende bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zbAM RDV wurde am 29. August 2022 durchgeführt. Diese erzielte insgesamt 1.227 Treffer (ohne Duplikate), die zunächst auf Grundlage von Titel und Abstract nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien

überprüft wurden. Die Selektion erfolgte entsprechend für jede Zulassungserweiterung getrennt.

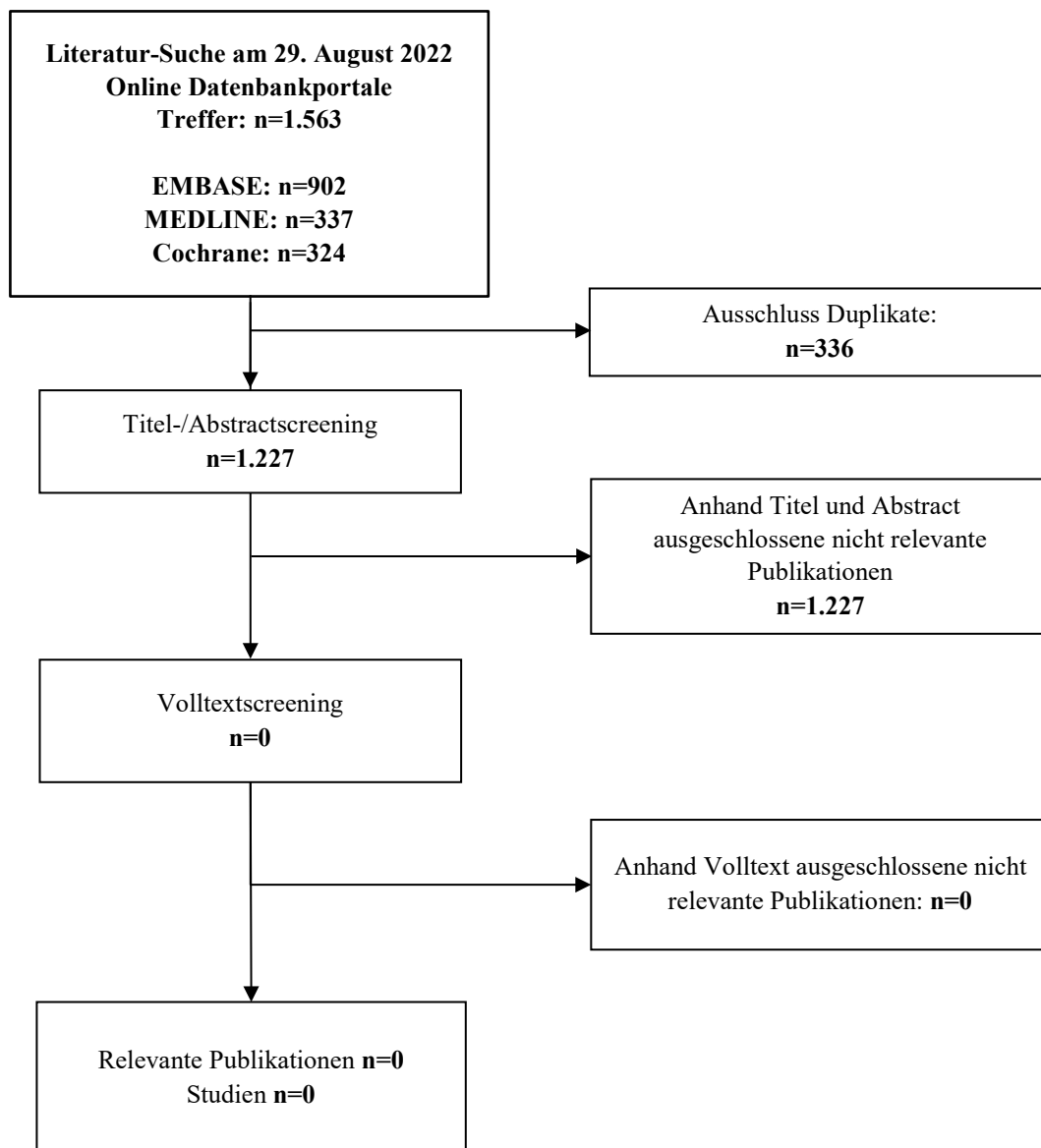


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zbAM bei pädiatrischen Patienten (≥ 4 Wochen bis < 12 Jahren und ≥ 3 kg bis < 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert

Es konnte keine Publikation einer RCT identifiziert werden, die für die Bewertung von RDV in dieser Population relevant ist.

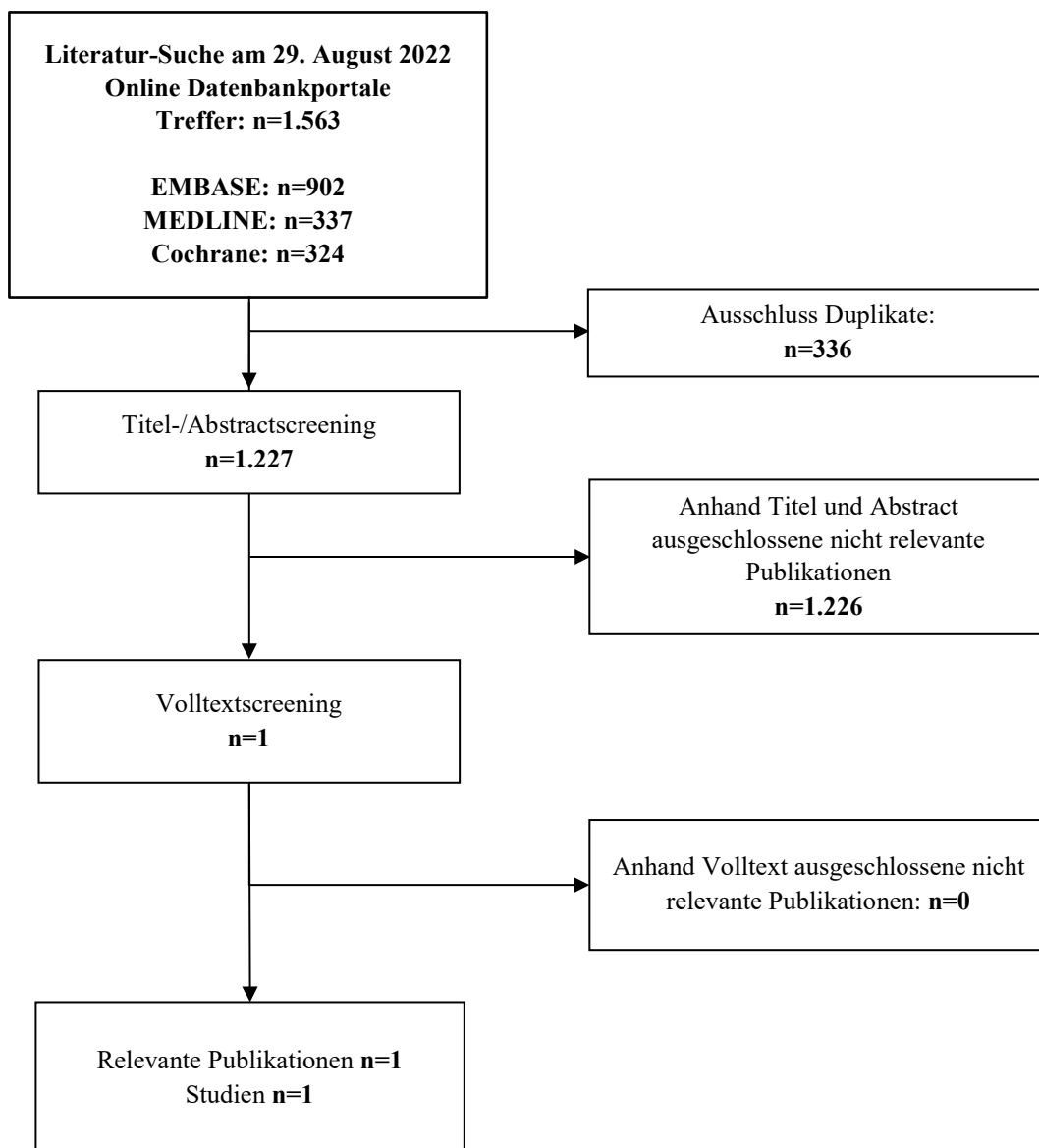


Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zbAM bei pädiatrischen Patienten (<18 Jahren und ≥ 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln

Es konnte eine Publikation einer RCT identifiziert werden, die für die Bewertung von RDV in dieser Population relevant ist: Eine Publikation zur Studie GS9012 [32].

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 zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
GS9012	Clinicaltrials.gov [33] EU-CTR [34] WHO-ICTRP [35]	Ja	Ja [32]	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. EU-CTR=European Union Clinical Trials Register, ICTRP=International Clinical Trials Registry Platform, 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 Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in der Tabelle 4-6 haben den Stand vom 29. August 2022.

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 zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers 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				

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 pädiatrischen Patienten (im Alter <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, relevant sind.

Die Angaben in der Tabelle 4-7 haben den Stand vom 29. August 2022.

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 zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (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 [36]	Ja [33-35]	Ja [32]
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>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 zu bewertenden Arzneimittel

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 Krankheitsprogression besteht ^a	3 Tage RDV (RDV-3d): n=3 ^b 3 Tage Placebo: n=5 ^b	<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^c 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, paralle/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: Anzahl der randomisierten pädiatrischen Patienten.</p> <p>c: 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 zu bewertenden Arzneimittel

Studie	RDV-3d	Placebo	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			

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zbAM (Studie 9012, SAS)

	Studie GS9012	
	RDV-3d N=3	Placebo N=5
Alter (Jahre)		
MW (SD)	14 (2,3)	16 (1,1)
Median (min; max)	13 (13; 17)	16 (14; 17)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	2 (66,7)	3 (60,0)
Weiblich	1 (33,3)	2 (40,0)
BMI (kg/m²)		
N	3	5
MW (SD)	26,1 (5,31)	27,5 (7,18)
Median (min; max)	25,7 (21,1; 31,7)	28,7 (18,8; 37,9)
Symptombdauer vor Behandlungsbeginn (Tage)		
N	3	5
MW (SD)	3 (1,7)	3 (1,9)
Median (min; max)	2 (2; 5)	4 (1;5)
Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf, n (%)		
Chronische Lungenerkrankung	2 (66,7)	4 (80,0)
Diabetes Mellitus	1 (33,3)	1 (20,0)
Übergewicht (BMI \geq 30)	1 (33,3)	1 (20,0)
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		

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 Patienten 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 den 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.

In die Studie 9012 wurden 8 Jugendliche im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg eingeschlossen, und somit genau die Patientenpopulation, die von der hier relevanten Zulassungserweiterung von RDV umfasst ist; im Weiteren werden daher die Ergebnisse der Studie 9012 für diese Jugendlichen dargestellt.

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 mindestens einen bereits vorhandenen Risikofaktor für eine Progression hin zu einer

Hospitalisierung aufweisen. Die pädiatrischen Patienten im Alter von 12 bis unter 18 Jahren, die in die Studie GS9012 eingeschlossen wurden, wiesen die Risikofaktoren chronische Lungenerkrankung (67% im RDV-3d-Arm vs. 80% im Placebo-Arm), Diabetes Mellitus (33% vs. 20%) und Übergewicht (33% vs. 20%) auf. Ein Krankenhausaufenthalt war nicht notwendig, sodass die Patienten ambulant behandelt werden konnten. Sie haben keinen zusätzlichen Sauerstoff erhalten, benötigten ihn nicht und es war auch nicht erwartbar, dass dieser benötigt werden würde.

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 8 pädiatrische Patienten in die Studie GS9012 randomisiert; 3 Patienten wurden dem RDV-3d-Arm und 5 Patienten wurden dem Placebo-Arm zugeteilt und erhielten mindestens eine Behandlung.

Die Patienten im RDV-3d-Arm waren im Median 13 Jahre alt und 67% der Patienten waren männlich. Die Patienten im Placebo-Arm waren im Median 16 Jahre alt und 60% der Patienten waren männlich. Die Patienten aller Behandlungsarme wiesen einen medianen BMI von ca. 25,7 kg/m² auf.

Die Patienten des RDV-3d-Arms zeigten im Median seit 2 Tagen vor Behandlungsbeginn Symptome. Die Patienten des Placebo-Arms zeigten im Median seit 4 Tagen vor Behandlungsbeginn Symptome. Gemäß Zulassung sollte die Behandlung so bald wie möglich nach der Diagnose von COVID-19 und innerhalb von sieben Tagen nach Symptombeginn begonnen werden.

Es gab keine Therapie- oder Studienabbrüche bei den pädiatrischen Patienten.

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. Die Safety-Analyse-Population (SAS) ist identisch definiert und entspricht daher dem FAS.

Die Daten in diesem Dossier basieren auf der finalen Analyse der Studie GS9012; der Datenschnitt wurde am 12. August 2021 durchgeführt.

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 pädiatrische Patienten (im Alter <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.

Die Risikofaktoren der in der Studie eingeschlossenen pädiatrischen Patienten waren chronische Lungenerkrankung, Diabetes Mellitus und Übergewicht. Diese Risikofaktoren finden sich auch in der Einschätzung des RKI wieder, die Kindern und Jugendlichen mit diesen Grunderkrankungen ebenfalls ein erhöhtes Risiko für schwere COVID-19-Verläufe zuschreibt [22].

Die Studie GS9012 wurde in Dänemark, Spanien, UK 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 in der relevanten Indikation bei 13 beziehungsweise 16 Jahren, zudem wurden mehr männliche Patienten eingeschlossen. Der mediane BMI lag bei $25,7 \text{ kg/m}^2$, die meisten Patienten litten unter chronischen Lungenerkrankungen. Alle Patienten wiesen mindestens einen Risikofaktor für einen schweren COVID-19-Verlauf auf. Auch dies entspricht den Charakteristika der pädiatrischen Patienten im deutschen Versorgungskontext, für die RDV zugelassen ist.

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 4-12: 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 Prüfarzte 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 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zbAM

Studie	Mortalität	Klinischer Status	Hospitalisierung	Sauerstoffbedarf und Beatmungsstatus	UE ^a
GS9012	ja	nein	ja	ja	ja
<p>a: Die Unterendpunkte SUE, schwere UE, UE, die zum Therapieabbruch führen 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>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]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

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 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 4-14: 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 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4-16: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität aus RCT mit dem zbAM (Studie GS9012, FAS)

Studie	Endpunkt	RDV-3d		Placebo		Behandlungsunterschied RDV-3d vs. Placebo
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert
GS9012	Anteil verstorbener Patienten	3	0	5	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						

In der Studie GS9012 verstarben bis Tag 28 keine pädiatrischen 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 Hospitalisierung – 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 Hospitalisierung

Studie	Operationalisierung
GS9012	Zeit bis zur Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 bis Studienende (Tag 28) Anteil Patienten, die bis Studienende (Tag 28) eine intensivmedizinische Behandlung benötigen.

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 den Endpunkt Hospitalisierung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 den Endpunkt Hospitalisierung aus RCT mit dem zbAM (Studie GS9012, FAS)

Studie	Endpunkt	RDV-3d		Placebo		Behandlungsunterschied RDV-3d vs. Placebo
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert
GS9012	Anteil Patienten, die bis Studienende (Tag 28) aufgrund von COVID-19 hospitalisiert wurden	3	0	5	0	n. b.
	Anteil Patienten, die bis Studienende (Tag 28) eine intensivmedizinische Behandlung benötigen	3	0	5	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

In der Studie GS9012 wurden bis Studienende keine pädiatrischen Patienten aufgrund von COVID-19 hospitalisiert oder intensivmedizinisch behandelt, weder im RDV-3d- noch im Placebo-Arm.

Da keine Hospitalisierungen aufgrund von COVID-19 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.

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. Alle pädiatrischen Patienten wurden in den USA eingeschlossen, in der dort geltenden National Institutes of Health (NIH)-Leitlinie (Stand 18. August 2022) werden explizit keine festen Kriterien für die Hospitalisierung der COVID-19 Patienten festgelegt. Auch bei pädiatrischen Patienten sollte die Überweisung ins Krankenhaus von Fall zu Fall entschieden werden [37]. In der deutschen S3-Leitlinie sind ebenfalls 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 SaO₂ [18]. Die Vorgabe solcher Kriterien ist per se auch nicht sinnvoll, da es sich um eine individuelle Entscheidung zur bestmöglichen Versorgung des Patienten handelt.

Da die Versorgungssituation in den USA und in Deutschland jedoch vergleichbar ist, ist in der Gesamtschau die Übertragbarkeit der Ergebnisse zur Hospitalisierung auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

4.3.1.3.1.3 Sauerstoffbedarf und Beatmungsstatus – 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 Sauerstoffbedarf und Beatmungsstatus

Studie	Operationalisierung
GS9012	Anteil Patienten, die bis Studienende (Tag 28) zusätzlichen Sauerstoff benötigen. Anteil Patienten, die bis Studienende (Tag 28) eine mechanische Beatmung benötigen.

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 den Endpunkt Sauerstoffbedarf und Beatmungsstatus 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	nein	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 den Endpunkt Sauerstoffbedarf und Beatmungsstatus aus RCT mit dem zbAM (Studie GS9012, FAS)

Studie	Endpunkt	RDV-3d		Placebo		Behandlungsunterschied RDV-3d vs. Placebo
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert
GS9012	Anteil Patienten, die bis Studienende (Tag 28) zusätzlichen Sauerstoff benötigen	3	0	5	0	n. b.
	Anteil Patienten, die bis Studienende (Tag 28) eine mechanische Beatmung benötigen	3	0	5	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

In der Studie GS9012 benötigten bis Studienende keine pädiatrischen Patienten aufgrund von COVID-19 zusätzlichen Sauerstoff oder wurden mechanisch beatmet, weder im RDV-3d- noch im Placebo-Arm.

4.3.1.3.1.4 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 4-23: 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) • UE, die zum Therapieabbruch führten • Häufige UE getrennt nach SOC und PT: <ul style="list-style-type: none"> ○ UE getrennt nach SOC und PT, die bei $\geq 10\%$ der Patienten aufgetreten sind ○ SUE getrennt nach SOC und PT, die bei $\geq 5\%$ der Patienten aufgetreten sind ○ Schwere UE (Grad ≥ 3) getrennt nach SOC und PT, die bei $\geq 5\%$ der Patienten aufgetreten sind <p>Ergänzend werden außerdem folgende Ereignisse berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate UE • UE, die zum Therapieabbruch führten getrennt nach SOC und PT
PT=Preferred Term, SOC=System Organ Class, SUE=Schweres unerwünschtes Ereignis, UE=Unerwünschtes Ereignis	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-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 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt 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 (Kodierung nach Medical Dictionary for Regulatory Activities [MedDRA]) 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 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt UE aus RCT mit dem zbAM (Studie GS9012, SAS)

Endpunkt	RDV-3d		Placebo		Behandlungsunterschied RDV-3d vs. Placebo RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
Ergänzend: Gesamtrate UE	3	0	5	1 (20,0)	0,50 [0,03; 9,46]; 0,6440 0,43 [0,01; 14,08] 0,6344 -0,20 [-0,67; 0,27] 0,4087
SUE	3	0	5	0	n. b.
Schwere UE (Grad ≥ 3)	3	0	5	0	n. b.
UE, die zum Therapieabbruch führten	3	0	5	0	n. b.

d=Tag, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, PT=Preferred Term, RD=Risikodifferenz, RDV=Remdesivir, RR=Relatives Risiko, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE=Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt UE getrennt nach SOC und PT aus RCT mit dem zbAM (Studie GS9012, SAS)

Endpunkt	RDV-3d		Placebo		Behandlungsunterschied RDV-3d vs. Placebo RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verbreichungsort	3	0	5	1 (20,0)	0,50 [0,03; 9,46]; 0,6440 0,43 [0,01; 14,08] 0,6344 -0,20 [-0,67; 0,27] 0,4087
PT Ermüdung	3	0	5	1 (20,0)	0,50 [0,03; 9,46]; 0,6440 0,43 [0,01; 14,08] 0,6344 -0,20 [-0,67; 0,27] 0,4087

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

In der Population der pädiatrischen Patienten der Studie 9012 trat bei einem Patienten im Placebo-Arm ein mildes, nicht-schwerwiegendes UE auf (PT Fatigue), es ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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

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 4.3.1.3.1.²⁰

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

¹⁶ unbesetzt

Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.

- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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

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

Die Zulassungserweiterung von RDV für pädiatrische Patienten (im Alter <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, basiert auf der RCT GS9012. Da in der hier relevanten Population der pädiatrischen Patienten im Alter von <18 Jahren lediglich 8 Patienten eingeschlossen wurden, wird auf die Darstellung von Subgruppenanalysen verzichtet.

Tabelle 4-27: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmodifikator-a>	<Effektmodifikator-b>	<Effektmodifikator-c>	<Effektmodifikator-d>
Gesamtmortalität						
Nicht zutreffend						
Nicht zutreffend						
<Endpunkt 2>						
Nicht zutreffend						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-28 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 4-28: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmodifikator-a>	<Effektmodifikator-b>	<Effektmodifikator-c>	<Effektmodifikator-d>
Gesamtmortalität						
Nicht zutreffend						
Nicht zutreffend						
<Endpunkt 2>						
Nicht zutreffend						
k. A.: keine Angabe.						

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.

Nicht zutreffend.

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 [36]
- Registereinträge [33-35]
- Zusatzdokumente [38]

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 4-29: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

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 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-30: 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>
Nicht zutreffend					

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 4-31: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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 4-32: 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
Nicht zutreffend						

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 4-33: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend	

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 4-34: 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		
Nicht zutreffend						

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 4-35: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

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 4-36: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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 4-37: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer

Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-38: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien mit dem zbAM

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
GS5823	Ja	Ja	laufend	<u>Studiendauer:</u> 10Tage <u>Datenschnitt:</u> 29. Juli 2021	Kohorte 1: An Tag 1 i.v. RDV 200 mg, gefolgt von i.v. RDV 100 mg täglich bis zu 10 Tage Kohorten 2-5: An Tag 1 i.v. RDV 5 mg/kg, gefolgt von i.v. RDV 2,5 mg/kg täglich bis zu 10 Tage Kohorten 6-7: An Tag 1 i.v. RDV 2,5 mg/kg, gefolgt von i.v. RDV 1,25 mg/kg täglich bis zu 10 Tage Kohorte 8: An Tag 1 i.v. RDV 200 mg, gefolgt von i.v. RDV 100 mg täglich bis zu 10 Tage
i.v.=Intravenös, RDV=Remdesivir					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-38 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 4-38 haben den Stand vom 29. August 2022.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-38 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-39: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien mit dem zbAM

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

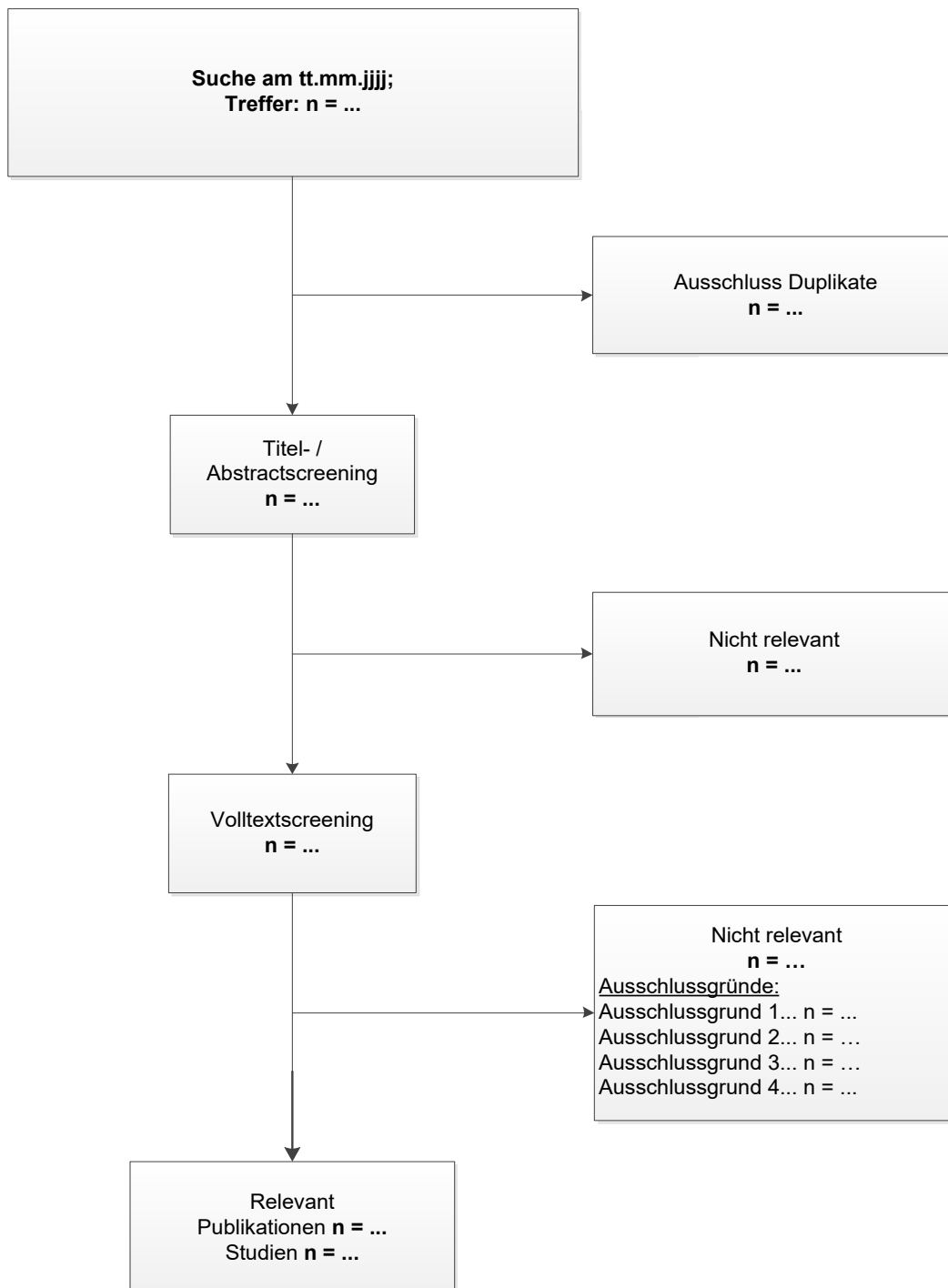


Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden keine Literatur- und Registersuchen auf der Basis weiterer Untersuchungen durchgeführt, da diese alleine für die vorliegende Nutzenbewertung nicht zur Beantwortung der Fragestellung geeignet sind.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-38) 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 4-40: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – Studien mit dem zbAM

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Es wurden keine Literatur- und Registersuchen auf der Basis weiterer Untersuchungen durchgeführt, da diese alleine für die vorliegende Nutzenbewertung nicht zur Beantwortung der Fragestellung geeignet sind.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-40 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG

Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-38) 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 4-41: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Studien mit dem zbAM

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers 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				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-41 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 als relevant für die vorliegende Nutzenbewertung identifiziert wurden. Es konnten keine zusätzlichen Quellen (Daten zu Studienmethodik oder -ergebnissen) zur Studie GS5823 identifiziert werden, die für die Bewertung von RDV in der Population der pädiatrischen Patienten (im Alter von mindestens 4 Wochen bis unter 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg bis unter 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn), relevant sind.

Die Angaben in der Tabelle 4-41 haben den Stand vom 29. August 2022.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2, 4.3.2.3.1.3 und 4.3.2.3.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten

Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.2.3.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-42: Studienpool – Studien 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])
GS5823	Ja	Ja	Nein	Ja [39]	- ^e	- ^e

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.3.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

e: Es wurden keine Literatur- und Registersuchen auf der Basis weiterer Untersuchungen durchgeführt, da diese alleine für die vorliegende Nutzenbewertung nicht zur Beantwortung der Fragestellung geeignet sind.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel

Es wurden keine Literatur- und Registersuchen auf der Basis weiterer Untersuchungen durchgeführt, da diese Studien alleine für die vorliegende Nutzenbewertung nicht zur Beantwortung der Fragestellung geeignet sind. Da die Studie GS5823 Grundlage der Zulassung von RDV bei pädiatrischen Patienten (im Alter von mindestens 4 Wochen bis unter 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg bis unter 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn) ist, wird sie in den folgenden Abschnitten aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz, vor allem auch hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz in dieser besonderen Teilpopulation, dargestellt.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-43: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien –weitere Untersuchungen mit dem zbAM

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach verblindet/ offen, parallel/cross- over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
GS5823 Kohorten 1-4 Kohorte 8	Nicht- randomisiert, offen, einarmig, Phase II/III	Pädiatrische Patienten im Alter von 0 Tagen bis <18 Jahren mit durch PCR bestätigter COVID-19, hospitalisiert und medizinische Behandlung aufgrund von COVID-19 benötigt.	<u>Kohorte 1 und 8:</u> An Tag 1 i.v. RDV 200 mg, gefolgt von i.v. RDV 100 mg täglich bis zu 10 Tage <u>Kohorten 2-4:</u> An Tag 1 i.v. RDV 5 mg/kg, gefolgt von i.v. RDV 2,5 mg/kg täglich bis zu 10 Tage <u>Anzahl der eingeschlossenen Patienten:</u> Kohorte 1: 12 Kohorte 2: 12 Kohorte 3: 12 Kohorte 4: 12 Kohorte 8: 5	<u>Behandlungsdauer:</u> 10 Tage Follow-up: 30 Tage <u>Datenschnitt für die Interim- Analyse:</u> 29. Juli 2021	19 Studienzentren in Italien (1), Spanien (2), Großbritannien (1) und USA (15) Erster Patient erste Visite: Juli 2020 Letzter Patient letzte Visite für die Interim-Analyse: Mai 2021	<u>Primäre Endpunkte:</u> Der Anteil der Patient mit UE unter der Behandlung Der Anteil der Patient mit behandlungsbedingten klassifizierten Laboranomalien PK bestimmt durch Plasmakonzentrationen von RDV und Metaboliten <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Klinische Verbesserung basierend auf der 7-Punkte- Ordinalskala Anteil der Patienten, die lebend aus dem Krankenhaus entlassen wurden und mittlere Dauer der Hospitalisierung Sauerstoffbedarf und Beatmungstatus PEWS-Skala
COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019; i.v.=Intravenös; PEWS=Paediatric Early Warning System; PK=Pharmakokinetik; RDV=Remdesivir; UE=Unerwünschtes Ereignis; USA=Vereinigte Staaten von Amerika						

Tabelle 4-44: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zbAM

Studie	Kohorte 1 und 8	Kohorten 2-4
GS5823	Initialdosis von 200 mg RDV i.v. an Tag 1 gefolgt von einer Erhaltungsdosis 100 mg RDV i.v. einmal täglich bis zu 10 Tage	Initialdosis von 5 mg/kg RDV i.v. an Tag 1 gefolgt von einer Erhaltungsdosis 2,5 mg/kg RDV i.v. einmal täglich bis zu 10 Tage
i.v.=Intravenös; RDV=Remdesivir		

Tabelle 4-45: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zbAM (Studie GS5823)

Studie GS5823	Kohorte 1: 12 bis <18 Jahre und ≥40 kg (N=12)	Kohorte 2: 28 Tage bis <18 Jahre und 20 bis <40 kg (N=12)	Kohorte 3: 28 Tage bis <18 Jahre und 12 bis <20 kg (N=12)	Kohorte 4: 28 Tage bis <18 Jahre und 3 bis <12 kg (N=12)	Kohorte 8: <12 Jahre und ≥40 kg (N=5)	Gesamt (N=53)
Alter (Jahre)						
MW (SD)	15,0 (1,71)	9,6 (3,63)	3,9 (1,84)	0,4 (0,29)	10,4 (1,34)	7,5 (5,79)
Median (min; max)	15,0 (12,0; 17,0)	9,0 (4,0; 16,0)	3,5 (1,9; 7,0)	0,5 (0,1; 0,9)	11,0 (8,0; 11,0)	7,0 (0,1; 17,0)
Geschlecht, n (%)						
Männlich	4 (33,3)	5 (41,7)	7 (58,3)	5 (41,7)	2 (40,0)	23 (43,4)
Weiblich	8 (66,7)	7 (58,3)	5 (41,7)	7 (58,3)	3 (60,0)	30 (56,6)
Abstammung, n (%)						
Schwarz	5 (41,7)	2 (18,2)	4 (40,0)	2 (20,0)	1 (25,0)	14 (29,8)
Weiß	7 (58,3)	9 (81,8)	6 (60,0)	8 (80,0)	3 (75,0)	33 (70,2)
Andere	0	1	2	2	1	6
Ethnie, n (%)						
Hispanisch oder latino	3 (27,3)	7 (58,3)	7 (58,3)	3 (25,0)	3 (60,0)	23 (44,2)
Nicht-hispanisch oder -latino	8 (72,7)	5 (41,7)	5 (41,7)	9 (75,0)	2 (40,0)	29 (55,8)
Nicht angegeben	1	0	0	0	0	1
Körpergewicht zu Baseline (kg)						
MW (SD)	89,5 (41,98)	28,1 (5,01)	15,4 (2,58)	6,2 (2,31)	69,0 (20,23)	38,0 (38,63)
Median (min; max)	83,5 (47,3; 191,6)	26,5 (22,0; 39,1)	14,6 (12,0; 19,4)	5,0 (3,7; 10,1)	73,0 (42,9; 94,0)	24,6 (3,7; 191,6)

Studie GS5823	Kohorte 1: 12 bis <18 Jahre und ≥40 kg (N=12)	Kohorte 2: 28 Tage bis <18 Jahre und 20 bis <40 kg (N=12)	Kohorte 3: 28 Tage bis <18 Jahre und 12 bis <20 kg (N=12)	Kohorte 4: 28 Tage bis <18 Jahre und 3 bis <12 kg (N=12)	Kohorte 8: <12 Jahre und ≥40 kg (N=5)	Gesamt (N=53)
Größe zu Baseline (cm)						
N	12	12	11	11	5	51
MW (SD)	159,7 (13,19)	127,8 (14,06)	96,1 (10,89)	58,7 (10,45)	151,9 (9,25)	115,9 (39,53)
Median (min; max)	162,0 (133,0; 187,9)	129,6 (101,0; 149,9)	94,0 (83,8; 114,0)	59,0 (43,5; 71,0)	150,0 (142,3; 161,5)	117,5 (43,5; 187,9)
BMI zu Baseline (kg/m²)						
N	12	12	11	11	5	51
MW (SD)	34,7 (13,38)	17,6 (4,23)	16,7 (1,67)	17,0 (3,91)	29,5 (6,42)	22,5 (10,52)
Median (min; max)	33,8 (21.1; 55.2)	17,8 (11.0; 26.5)	16,2 (14.2; 20.1)	16,3 (11.4; 24.8)	28,0 (20.7; 36.0)	18,8 (11.0; 55.2)
BMI-nach-Alter-Perzentil-Kategorie zu Baseline, n (%)						
<5. Perzentil	0	3 (25,0)	0	2 (18,2)	0	5 (9,8)
≥5. bis <95. Perzentil	5 (41,7)	7 (58,3)	8 (72,7)	6 (54,5)	1 (20,0)	27 (52,9)
≥95. Perzentil	7 (58,3)	2 (16,7)	3 (27,3)	3 (27,3)	4 (80,0)	19 (37,3)
Fehlend	0	0	1	1	0	2
Dauer der Hospitalisierung vor der ersten RDV-Dosis (Tage)						
MW (SD)	8 (25,1)	2 (1,1)	2 (1,4)	13 (26,3)	5 (9,2)	6 (17,6)
Median (min; max)	1 (0; 88)	1 (0; 4)	2 (0; 5)	2 (1; 82)	1 (0; 21)	1 (0; 88)
Symptombdauer vor der ersten RDV-Dosis (Tage)						
MW (SD)	21 (49,4)	5 (2,7)	5 (3,0)	5 (3,3)	7 (3,0)	9 (23,8)
Median (min; max)	7 (1; 177)	5 (2; 11)	3 (1; 11)	5 (0; 9)	5 (5; 12)	5 (0; 177)
Beatmungsstatus, n (%)						
Invasive mechanische Beatmung	1 (8,3)	3 (25,0)	3 (25,0)	5 (41,7)	0	12 (22,6)
High-Flow- Sauerstoff	6 (50,0)	4 (33,3)	3 (25,0)	3 (25,0)	2 (40,0)	18 (34,0)
Low-Flow- Sauerstoff	2 (16,7)	3 (25,0)	0	3 (25,0)	2 (40,0)	10 (18,9)
Raumluft	3 (25,0)	2 (16,7)	6 (50,0)	1 (8,3)	1 (20,0)	13 (24,5)

Studie GS5823	Kohorte 1: 12 bis <18 Jahre und ≥ 40 kg (N=12)	Kohorte 2: 28 Tage bis <18 Jahre und 20 bis <40 kg (N=12)	Kohorte 3: 28 Tage bis <18 Jahre und 12 bis <20 kg (N=12)	Kohorte 4: 28 Tage bis <18 Jahre und 3 bis <12 kg (N=12)	Kohorte 8: <12 Jahre und ≥ 40 kg (N=5)	Gesamt (N=53)
COVID-19-bedingte Krankheitsmanifestationen, n (%)						
Kreislauf	2 (16,7)	3 (25,0)	2 (16,7)	4 (33,3)	0	11 (20,8)
Magen-Darm	6 (50,0)	6 (50,0)	7 (58,3)	4 (33,3)	4 (80,0)	27 (50,9)
Neurologisch	5 (41,7)	3 (25,0)	3 (25,0)	1 (8,3)	0	12 (22,6)
Atmung	9 (75,0)	12 (100)	6 (50,0)	12 (100)	5 (100)	44 (83,0)
Systemische Entzündungs- reaktion	3 (25,0)	4 (33,3)	5 (41,7)	2 (16,7)	0	14 (26,4)
BMI=Body Mass Index; MW=Mittelwert; N=Anzahl der Patienten in der Analyse; n=Anzahl der Patienten in der Kategorie; RDV=Remdesivir; SD=Standardabweichung						

Studiendesign

Die Studie GS5823 ist eine nicht-randomisierte, offene, einarmige, multizentrische klinische Phase-II/III-Studie zur Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Wirksamkeit von RDV bei pädiatrischen Patienten mit durch PCR-bestätigter COVID-19. Eingeschlossen wurden hospitalisierte Patienten, die aufgrund von COVID-19 eine medizinische Behandlung erhielten. Die Studie besteht aus Kohorte 1 (Jugendliche von 12 bis <18 Jahren und Körpergewicht ≥ 40 kg), Kohorten 2 bis 4 (pädiatrische Patienten von ≥ 28 Tage bis <18 Jahren und Körpergewicht ≥ 3 kg bis <40 kg), Kohorte 5 (pädiatrische Patienten von ≥ 14 bis <28 Tage, Gestationsalter >37 Wochen und Körpergewicht $\geq 2,5$ kg), Kohorte 6 (pädiatrische Patienten von 0 bis <14 Tage, Gestationsalter >37 Wochen und Geburtsgewicht $\geq 2,5$ kg), Kohorte 7 (pädiatrische Patienten von 0 bis <56 Tage, Gestationsalter ≤ 37 Wochen und Geburtsgewicht $\geq 1,5$ kg) und Kohorte 8 (pädiatrische Patienten bis <12 Jahre und Körpergewicht ≥ 40 kg). Gemäß Zulassungserweiterung soll RDV angewendet werden bei pädiatrischen Patienten im Alter von mindestens 4 Wochen bis unter 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg bis unter 40 kg; relevant für das vorliegende Dossier sind somit die Kohorten 2 bis 4. Da die Patienten in den Kohorten 1 und 8 jedoch ebenfalls zulassungskonform mit RDV behandelt werden können und nur begrenzt Daten für diese Population vorliegen, werden diese im Weiteren ebenfalls dargestellt.

Die Patienten in Kohorte 1 sowie Kohorte 8 erhielten eine Initialdosis von RDV 200 mg i.v. an Tag 1, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von RDV 100 mg i.v. einmal täglich für bis zu 10 Tage. In den Kohorten 2-4 wurde eine Initialdosis von RDV 5 mg/kg i.v. an Tag 1 verabreicht, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von RDV 2,5 mg/kg i.v. einmal täglich für bis zu 10 Tage.

Die Studie war international und multizentrisch. Die Zentren erstreckten sich auf die folgenden Länder: Italien, Spanien, UK und USA.

Patientencharakteristika

Insgesamt wurden 53 Patienten in die Studie eingeschlossen, davon jeweils 12 Patienten in den Kohorten 1-4 und 5 Patienten in der Kohorte 8. Alle Patienten waren therapienaiv.

Das mediane Durchschnittsalter betrug 15,0 Jahre in Kohorte 1, 9,0 Jahre in Kohorte 2, 3,5 Jahre in Kohorte 3, 0,5 Jahre in Kohorte 4 und 11,0 Jahre in Kohorte 8. Das mediane Ausgangsgewicht betrug 83,5 kg in Kohorte 1, 26,5 kg in Kohorte 2, 14,6 kg in Kohorte 3, 5,0 kg in Kohorte 4 und 73,0 kg in Kohorte 8. Der mediane BMI betrug 33,8 kg/m² in Kohorte 1, 17,8 kg/m² in Kohorte 2, 16,2 kg/m² in Kohorte 3, 16,3 kg/m² in Kohorte 4 und 28,0 kg/m² in Kohorte 8.

Über alle Kohorten hinweg wurden etwas mehr Mädchen als Jungen eingeschlossen (56,6% vs. 43,4%). Die mittlere Dauer der Hospitalisierung vor der ersten RDV-Dosis betrug im Median einen Tag. Die Symptombdauer vor Baseline lag im Median zwischen 3 und 7 Tagen. Zu Baseline wurden 12 (22,6%) Patienten invasiv mechanisch beatmet (jedoch keiner in Kohorte 8), 18 (34,0%) Patienten erhielten High-Flow-Sauerstoff, 10 (18,9%) Patienten erhielten Low-Flow-Sauerstoff (jedoch keiner in Kohorte 3). Die häufigsten COVID-19-bedingten Krankheitsmanifestationen betrafen die Atmung (44 Patienten, 83,0%), gefolgt von Magen-Darm (27 Patienten, 50,9%). Bei 14 (26,4%) Patienten traten systemische Entzündungsreaktionen auf, bei 12 (22,6%) Patienten neurologische Probleme und 11 (20,8%) Patienten hatten Probleme mit dem Kreislauf.

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Die Behandlungsdauer betrug bis zu 10 Tage. Bei den Patienten, bei denen sich eine klinische Besserung zeigte, konnte eine kürzere Behandlungsdauer in Betracht gezogen werden. Die Beobachtungsdauer betrug 30 Tage.

Datenschnitte

Der Datenschnitt für die Interim-Analyse ist der 29. Juli 2021.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie GS5823 auf den deutschen Versorgungsalltag ist aufgrund der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen und der SARS-CoV-2-infizierten deutschen Population gegeben.

Das hier relevante Anwendungsgebiet umfasst pädiatrische Patienten (im Alter von mindestens 4 Wochen bis unter 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg bis unter 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn).

Die Studie GS5823 wurde in Italien, Spanien, UK und den USA durchgeführt, also in westlichen Industrienationen mit hochentwickelten Gesundheitssystemen mit vergleichbarem Zugang zu Behandlungen sowie ärztlicher und stationärer Versorgung wie in Deutschland.

Über alle Kohorten hinweg wurden etwas mehr Mädchen als Jungen eingeschlossen (56,6% vs. 43,4%). Die Symptombdauer vor Baseline lag im Median zwischen 3 und 7 Tagen. Zu Baseline wurden 12 (22,6%) Patienten invasiv mechanisch beatmet (jedoch keiner in Kohorte 8), 18 (34,0%) Patienten erhielten High-Flow-Sauerstoff, 10 (18,9%) Patienten erhielten Low-Flow-Sauerstoff. Dies entspricht den Charakteristika der pädiatrischen Patienten im deutschen Versorgungskontext, für die RDV zugelassen wird.

4.3.2.3.2 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 4-46: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zbAM

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
GS5823	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja	keine Angabe ^a

a: Gemäß den Vorgaben der Dossiorvorlage in Anhang 4-F soll eine Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene ausschließlich für RCT erfolgen.
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie GS5823 handelte es sich um eine nicht-randomisierte, nicht-vergleichende, offene Studie. Die Durchführung der Studie erfolgte im Einklang mit den Regeln der International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)-Good Clinical Practice (GCP)-Standards. Es gibt keine Anhaltspunkte für ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder für sonstige verzerrende Aspekte. Gemäß den Vorgaben der Dossiorvorlage in Anhang 4-F wird auf eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene verzichtet.

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 4-47: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Mortalität	Klinischer Status	Hospitalisierung	Sauerstoffbedarf und Beatmungsstatus	UE
GS5823	ja ^a	ja ^b	ja	ja	ja ^c
<p>a: Im Rahmen der Erhebung der UE. b: Der klinische Status wurde anhand der 7-Punkte-Ordinalskala und anhand der PEWS-Skala erhoben c: Die Unterendpunkte SUE, schwere UE, UE, die zum Therapieabbruch führen und häufige UE, SUE und schwere UE getrennt nach SOC und PT werden im Weiteren in einem gemeinsamen Abschnitt dargestellt. Das Verzerrungspotenzial wird für diese Endpunkte jeweils gemeinsam bewertet. PEWS=Paediatric Early Warning System; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class; SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE=Unerwünschtes Ereignis</p>					

4.3.2.3.3.1 Klinischer Status basierend auf der 7-Punkte-Ordinalskala – 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 4-48: Operationalisierung von Klinischer Status (7-Punkte-Ordinalskala) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
GS5823	<p><u>Verbesserung des klinischen Status um ≥ 2 Kategorien</u> Anteil Patienten mit einer Verbesserung des klinischen Status um ≥ 2 Kategorien zu Tag 10. Zeit bis zur Verbesserung des klinischen Status um ≥ 2 Kategorien (Median [Q1, Q3]).</p> <p><u>Verbesserung des klinischen Status um ≥ 1 Kategorie</u> Anteil Patienten mit einer Verbesserung des klinischen Status um ≥ 1 Kategorie zu Tag 10. Zeit bis zur Verbesserung des klinischen Status um ≥ 1 Kategorie (Median [Q1, Q3]).</p> <p><u>Genesung</u> Anteil genesener Patienten zu Tag 10. Zeit bis zur Genesung (Median [Q1, Q3]). Genesung ist definiert als Verbesserung auf der 7-Punkte-Ordinalskala^a von den Kategorien 2-5 bei Baseline zu 6-7 oder von Kategorie 6 bei Baseline zu 7.</p>

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.

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt klinischer Status (7-Punkte-Ordinalskala) in weiteren Untersuchungen mit dem zbAM

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GS5823	keine Angabe ^a	nein	ja	ja	ja	niedrig
<p>a: Gemäß den Vorgaben der Dossievorlage in Anhang 4-F soll eine Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene ausschließlich für RCT erfolgen.</p> <p>ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet, allerdings ist eine Beeinflussbarkeit des Ergebnisses durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit bei diesem Endpunkt unwahrscheinlich, da die Skala festen Kriterien folgt. 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, sodass das Verzerrungspotenzial niedrig eingestuft wird.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt klinischer Status (7-Punkte-Ordinalskala, Werte zu Baseline und Tag 10) aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie GS5823)

GS5823	Kohorte 1: 12 bis <18 Jahre und ≥40 kg (N=12)	Kohorte 2: 28 Tage bis <18 Jahre und 20 bis <40 kg (N=12)	Kohorte 3: 28 Tage bis <18 Jahre und 12 bis <20 kg (N=12)	Kohorte 4: 28 Tage bis <18 Jahre und 3 bis <12 kg (N=12)	Kohorte 8: <12 Jahre und ≥40 kg (N=5)	Gesamt (N=53)
Klinischer Status (7-Punkte-Ordinalskala) zu Baseline, n (%)						
2 – Hospitalisiert, invasive mechanische Beatmung oder ECMO	1 (8,3)	3 (25,0)	3 (25,0)	5 (41,7)	0	12 (22,6)
3 – Hospitalisiert, nicht-invasive mechanische Beatmung oder High-Flow Sauerstofftherapie	6 (50,0)	4 (33,3)	3 (25,0)	3 (25,0)	2 (40,0)	18 (34,0)
4 – Hospitalisiert, Low-Flow Sauerstofftherapie	2 (16,7)	3 (25,0)	0	3 (25,0)	2 (40,0)	10 (18,9)
5 – Hospitalisiert, kein zusätzlicher Sauerstoff benötigt, kontinuierliche medizinische Betreuung (COVID-19 oder andere) benötigt	3 (25,0)	2 (16,7)	6 (50,0)	0	1 (20,0)	12 (22,6)
6 – Hospitalisiert, kein zusätzlicher Sauerstoff benötigt, keine kontinuierliche medizinische Betreuung benötigt (außer RDV-Gabe gemäß Protokoll)	0	0	0	1 (8,3)	0	1 (1,9)
Klinischer Status (7-Punkte-Ordinalskala) an Tag 10, n (%)						
2 – Hospitalisiert, invasive mechanische Beatmung oder ECMO	3 (25,0)	1 (8,3)	0	3 (25,0)	1 (20,0)	8 (15,1)
3 – Hospitalisiert, nicht-invasive mechanische Beatmung oder High-Flow Sauerstofftherapie	1 (8,3)	0	0	0	0	1 (1,9)
4 – Hospitalisiert, Low-Flow Sauerstofftherapie	0	1 (8,3)	0	1 (8,3)	0	2 (3,8)

GS5823	Kohorte 1: 12 bis <18 Jahre und ≥40 kg (N=12)	Kohorte 2: 28 Tage bis <18 Jahre und 20 bis <40 kg (N=12)	Kohorte 3: 28 Tage bis <18 Jahre und 12 bis <20 kg (N=12)	Kohorte 4: 28 Tage bis <18 Jahre und 3 bis <12 kg (N=12)	Kohorte 8: <12 Jahre und ≥40 kg (N=5)	Gesamt (N=53)
Klinischer Status (7-Punkte-Ordinalskala) zu Baseline, n (%)						
5 – Hospitalisiert, kein zusätzlicher Sauerstoff benötigt, kontinuierliche medizinische Betreuung (COVID-19 oder andere) benötigt	5 (41,7)	1 (8,3)	1 (8,3)	2 (16,7)	0	9 (17,0)
6 – Hospitalisiert, kein zusätzlicher Sauerstoff benötigt, keine kontinuierliche medizinische Betreuung benötigt (außer RDV-Gabe gemäß Protokoll)	0	0	0	0	1 (20,0)	1 (1,9)
7 – Nicht hospitalisiert	3 (25,0)	9 (75,0)	11 (91,7)	6 (50,0)	3 (60,0)	32 (60,4)
COVID=Coronavirus-Krankheit 2019, ECMO=Extrakorporale Membranoxygenierung, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, RDV=Remdesivir						

Zu Baseline hatten 12 (22,6%) Patienten einen Wert von 2 auf der 7-Punkte-Ordinalskala. Einen Wert von 3 hatten 18 (34,0%) Patienten und einen Wert von 4 hatten 10 (18,9%) Patienten. 12 (22,6%) Patienten hatten einen Wert von 5 auf der 7-Punkte-Ordinalskala und ein Patient (1,9%) hatte einen Wert von 6.

An Tag 10 wiesen 8 (15,1%) Patienten einen Wert von 2 auf der 7-Punkte-Ordinalskala auf. Ein Patient (1,9%) hatte einen Wert von 3 und 2 Patienten (3,8%) einen Wert von vier. Ein Wert von 5 wurde bei 9 Patienten (17,0%) und ein Wert von 6 wurde bei einem Patienten (1,9%) berichtet. Die meisten Patienten (60,4%) wiesen einen Wert von 7 auf und waren demnach an Tag 10 nicht mehr hospitalisiert.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt klinischer Status (7-Punkte-Ordinalskala, Patienten mit Verbesserung des klinischen Status um ≥ 2 Kategorien) aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie GS5823)

GS5823	Kohorte 1: 12 bis <18 Jahre und ≥ 40 kg (N=12)	Kohorte 2: 28 Tage bis <18 Jahre und 20 bis <40 kg (N=12)	Kohorte 3: 28 Tage bis <18 Jahre und 12 bis <20 kg (N=12)	Kohorte 4: 28 Tage bis <18 Jahre und 3 bis <12 kg (N=11)	Kohorte 8: <12 Jahre und ≥ 40 kg (N=5)	Gesamt (N=52)
Anteil Patienten mit Verbesserung um ≥ 2 Kategorien an Tag 10 n/N (%)	5/12 (41,7)	11/12 (91,7)	12/12 (100)	7/11 (63,6)	4/5 (80,0)	39/52 (75,0)
Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 2 Kategorien Median (Q1, Q3)	11 (6, 24)	6 (4, 8)	5 (3, 7)	7 (6, 17)	9 (4, 10)	7 (5, 10)
N=Anzahl der Patienten in der Analyse; n=Anzahl der Patienten in der Kategorie						

Der Anteil aller pädiatrischen Patienten, die an Tag 10 eine Verbesserung der 7-Punkte-Ordinalskala um ≥ 2 Kategorien hatten, betrug 75,0% (39/52 Patienten); die mediane Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 2 Kategorien für alle Patienten betrug 7 (Q1: 5, Q3: 10) Tage.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt klinischer Status (7-Punkte-Ordinalskala, Patienten mit Verbesserung des klinischen Status um ≥ 1 Kategorie) aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie GS5823)

GS5823	Kohorte 1: 12 bis <18 Jahre und ≥ 40 kg (N=12)	Kohorte 2: 28 Tage bis <18 Jahre und 20 bis <40 kg (N=12)	Kohorte 3: 28 Tage bis <18 Jahre und 12 bis <20 kg (N=12)	Kohorte 4: 28 Tage bis <18 Jahre und 3 bis <12 kg (N=12)	Kohorte 8: <12 Jahre und ≥ 40 kg (N=5)	Gesamt (N=53)
Anteil Patienten mit Verbesserung um ≥ 1 Kategorie an Tag 10 n/N (%)	6/12 (50,0)	11/12 (91,7)	12/12 (100)	8/12 (66,7)	4/5 (80,0)	41/53 (77,4)
Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 1 Kategorie Median (Q1, Q3)	6 (4, 24)	6 (4, 9)	5 (3, 6)	7 (4, 9)	3 (3, 5)	6 (4, 9)
N=Anzahl der Patienten in der Analyse; n=Anzahl der Patienten in der Kategorie						

Der Anteil aller Patienten, die an Tag 10 eine Verbesserung der 7-Punkte-Ordinalskala um ≥ 1 Kategorie hatten, betrug 77,4% (41/53 Patienten); die mediane Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 1 Kategorie für alle Patienten betrug 6 (Q1: 4, Q3: 9) Tage.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt klinischer Status (7-Punkte-Ordinalskala, genesene Patienten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie GS5823)

GS5823	Kohorte 1: 12 bis <18 Jahre und ≥ 40 kg (N=12)	Kohorte 2: 28 Tage bis <18 Jahre und 20 bis <40 kg (N=12)	Kohorte 3: 28 Tage bis <18 Jahre und 12 bis <20 kg (N=12)	Kohorte 4: 28 Tage bis <18 Jahre und 3 bis <12 kg (N=12)	Kohorte 8: <12 Jahre und ≥ 40 kg (N=5)	Gesamt (N=53)
Anteil genesener Patienten (Tag 10) n/N (%)	3/12 (25,0)	9/12 (75,0)	11/12 (91,7)	6/12 (50,0)	4/5 (80,0)	33/53 (62,3)
Zeit bis zur Genesung Median (Q1, Q3)	12 (6, 24)	7 (5, 9)	5 (4, 9)	7 (4, 19)	10 (4, 10)	7 (5, 16)
N=Anzahl der Patienten in der Analyse; n=Anzahl der Patienten in der Kategorie						

Der Anteil an genesenen Patienten betrug bis Tag 10 62,3% (33/53); die mediane Zeit bis zur Genesung für alle Patienten betrug 7 (Q1: 5, Q3: 16) Tage.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der im Dossier präsentierten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist ausführlich in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargelegt.

Der Endpunkt klinischer Status wird anhand einer Ordinalskala definiert. Die Kategorisierung der Ordinalskala gewährleistet innerhalb der Studie eine objektive und vom Studienort unabhängige Erfassung. Es kann folglich von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse dieses Endpunkts auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.2.3.2 Klinischer Status basierend auf der PEWS-Skala – 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 4-54: Operationalisierung von PEWS-Skala – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
GS5823	<u>Total Score</u> Anteil Patienten zu jedem PEWS-Gesamtscore-Wert zu Baseline. Änderung des PEWS-Werts gegenüber Baseline an Tag 10. <u>Verhalten</u> Anteil Patienten zu jedem PEWS-Wert zu Baseline und an Tag 10. Ordinale Änderung des PEWS-Werts gegenüber Baseline an Tag 10. <u>Kardiovaskulärer Zustand</u> Anteil Patienten zu jedem PEWS-Wert zu Baseline und an Tag 10. Ordinale Änderung des PEWS-Werts gegenüber Baseline an Tag 10. <u>Atmung</u> Anteil Patienten zu jedem PEWS-Wert zu Baseline und an Tag 10. Ordinale Änderung des PEWS-Werts gegenüber Baseline an Tag 10.
PEWS=Paediatric Early Warning System	

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.

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PEWS-Skala in weiteren Untersuchungen mit dem zbAM

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GS5823	keine Angabe ^a	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: Gemäß den Vorgaben der Dossievorlage in Anhang 4-F soll eine Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene ausschließlich für RCT erfolgen. ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet, allerdings ist eine Beeinflussbarkeit des Ergebnisses durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit bei diesem Endpunkt unwahrscheinlich, da die Skala festen Kriterien folgt. 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, sodass das Verzerrungspotenzial niedrig eingestuft wird.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt PEWS Skala (Verhalten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie GS5823)

GS5823	Kohorte 1: 12 bis <18 Jahre und ≥40 kg (N=12)	Kohorte 2: 28 Tage bis <18 Jahre und 20 bis <40 kg (N=12)	Kohorte 3: 28 Tage bis <18 Jahre und 12 bis <20 kg (N=12)	Kohorte 4: 28 Tage bis <18 Jahre und 3 bis <12 kg (N=12)	Kohorte 8: <12 Jahre und ≥40 kg (N=5)	Gesamt (N=53)
PEWS-Wert zu Baseline, n (%)						
(0) Spielend; angemessen	7 (58,3)	6 (50,0)	5 (41,7)	2 (16,7)	3 (60,0)	23 (43,4)
(1) Schlafend	3 (25,0)	3 (25,0)	2 (16,7)	3 (25,0)	0	11 (20,8)
(2) Reizbar	1 (8,3)	0	2 (16,7)	3 (25,0)	1 (20,0)	7 (13,2)
(3) Lethargisch; Verwirrt; Reduzierte Reaktion auf Schmerzen	1 (8,3)	3 (25,0)	3 (25,0)	4 (33,3)	1 (20,0)	12 (22,6)
PEWS-Wert an Tag 10, n (%)						
(0) Spielend; angemessen	9 (75,0)	10 (83,3)	9 (75,0)	7 (63,6)	4 (80,0)	39 (75,0)
(1) Schlafend	1 (8,3)	0	1 (8,3)	3 (27,3)	0	5 (9,6)
(2) Reizbar	0	0	2 (16,7)	0	0	2 (3,8)
(3) Lethargisch; Verwirrt; Reduzierte Reaktion auf Schmerzen	2 (16,7)	2 (16,7)	0	1 (9,1)	1 (20,0)	6 (11,5)
Fehlend	-	-	1	-	-	1
Ordinale Änderung gegenüber Baseline an Tag 10, n (%)						
-3	0	1 (8,3)	2 (16,7)	2 (16,7)	1 (20,0)	6 (11,3)
-2	0	0	2 (16,7)	2 (16,7)	0	4 (7,5)
-1	2 (16,7)	3 (25,0)	3 (25,0)	2 (16,7)	0	10 (18,9)
0	9 (75,0)	8 (66,7)	3 (25,0)	5 (41,7)	3 (60,0)	28 (52,8)
1	1 (8,3)	0	1 (8,3)	0	1 (20,0)	3 (5,7)
2	0	0	1 (8,3)	0	0	1 (1,9)
N=Anzahl der Patienten in der Analyse; n=Anzahl der Patienten in der Kategorie; PEWS=Paediatric Early Warning System						

Bei Baseline hatten 56,6% (30/53) der Patienten einen PEWS-Wert bezüglich des Verhaltens von 1, 2 oder 3. Bis Tag 10 wurde bei 20 Patienten (von denen 10, 4 und 6 einen Rückgang um 1, 2 und 3 Punkte aufwiesen) eine Besserung berichtet. Ein Anstieg des PEWS-Wertes wurde bei 4 Patienten berichtet (1 Punkt für 3 Patienten; 2 Punkte für 1 Patienten).

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt PEWS-Skala (Kardiovaskulärer Zustand) aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie GS5823)

GS5823	Kohorte 1: 12 bis <18 Jahre und ≥40 kg (N=12)	Kohorte 2: 28 Tage bis <18 Jahre und 20 bis <40 kg (N=12)	Kohorte 3: 28 Tage bis <18 Jahre und 12 bis <20 kg (N=12)	Kohorte 4: 28 Tage bis <18 Jahre und 3 bis <12 kg (N=12)	Kohorte 8: <12 Jahre und ≥40 kg (N=5)	Gesamt (N=53)
PEWS-Wert zu Baseline, n (%)						
(0) Innerhalb normaler Parameter für das Alter; Rosa; Kapillarauffüllung 1-2 Sekunden	9 (75,0)	7 (58,3)	7 (58,3)	8 (66,7)	2 (40,0)	33 (62,3)
(1) Tachykardie <20 über normal für das Alter; Blass; Kapillarauffüllung 3 Sekunden	1 (8,3)	2 (16,7)	3 (25,0)	1 (8,3)	3 (60,0)	10 (18,9)
(2) Tachykardie 20-29 über normal für das Alter; Grau; Kapillarauffüllung 4 Sekunden	2 (16,7)	1 (8,3)	0	1 (8,3)	0	4 (7,5)
(3) Tachykardie ≥30 über oder Bradykardie ≥10 unter der Altersnorm; Grau; Rekapillarisation 5 Sekunden	0	2 (16,7)	2 (16,7)	2 (16,7)	0	6 (11,3)
PEWS-Wert an Tag 10, n (%)						
(0) Innerhalb normaler Parameter für das Alter; Rosa; Kapillarauffüllung 1-2 Sekunden	9 (75,0)	10 (83,3)	12 (100)	9 (81,8)	4 (80,0)	44 (84,6)

GS5823	Kohorte 1: 12 bis <18 Jahre und ≥40 kg (N=12)	Kohorte 2: 28 Tage bis <18 Jahre und 20 bis <40 kg (N=12)	Kohorte 3: 28 Tage bis <18 Jahre und 12 bis <20 kg (N=12)	Kohorte 4: 28 Tage bis <18 Jahre und 3 bis <12 kg (N=12)	Kohorte 8: <12 Jahre und ≥40 kg (N=5)	Gesamt (N=53)
(1) Tachykardie <20 über normal für das Alter; Blass; Rekapillarisie- rung 3 Sekunden	2 (16,7)	1 (8,3)	0	2 (18,2)	0	5 (9,6)
(2) Tachykardie 20-29 über normal für das Alter; Grau; Kapillar- auffüllung 4 Sekunden	0	0	0	0	0	0
(3) Tachykardie ≥30 über oder Bradykardie ≥10 unter der Altersnorm; Grau; Rekapillarisie- rung 5 Sekunden	1 (8,3)	1 (8,3)	0	0	1 (20,0)	3 (5,8)
Fehlend	0	0	0	1	0	1
Ordinale Änderung gegenüber dem Ausgangswert an Tag 10, n (%)						
-3	0	1 (8,3)	2 (16,7)	0	0	3 (5,7)
-2	0	1 (8,3)	0	2 (16,7)	0	3 (5,7)
-1	1 (8,3)	2 (16,7)	3 (25,0)	0	2 (40,0)	8 (15,1)
0	10 (83,3)	7 (58,3)	7 (58,3)	9 (75,0)	2 (40,0)	35 (66,0)
1	1 (8,3)	1 (8,3)	0	0	0	2 (3,8)
2	0	0	0	0	1 (20,0)	1 (1,9)
N=Anzahl der Patienten in der Analyse; n=Anzahl der Patienten in der Kategorie; PEWS=Paediatric Early Warning System						

Bei Baseline hatten 37,7% (20/53) der Patienten einen PEWS-Wert bezüglich des kardiovaskulären Zustands von 1, 2 oder 3. Bis Tag 10 wurde bei 14 Patienten (von denen jeweils 8, 3 und 3 einen Rückgang um jeweils 1, 2 und 3 Punkte aufwiesen) eine Besserung berichtet. Ein Anstieg des PEWS-Wertes wurde bei 3 Patienten berichtet (1 Punkt für 2 Patienten; 2 Punkte für 1 Patienten).

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt PEWS-Skala (Atmung) aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie GS5823)

GS5823	Kohorte 1: 12 bis <18 Jahre und ≥40 kg (N=12)	Kohorte 2: 28 Tage bis <18 Jahre und 20 bis <40 kg (N=12)	Kohorte 3: 28 Tage bis <18 Jahre und 12 bis <20 kg (N=12)	Kohorte 4: 28 Tage bis <18 Jahre und 3 bis <12 kg (N=12)	Kohorte 8: <12 Jahre und ≥40 kg (N=5)	Gesamt (N=53)
PEWS-Wert zu Baseline, n (%)						
(0) Innerhalb normaler Parameter; Keine Retraktionen	4 (33,3)	1 (8,3)	6 (50,0)	4 (33,3)	2 (40,0)	17 (32,1)
(1) Atemfrequenz >10 über normalen Werten bei Verwendung von Hilfsmuskeln; 30+% FiO ² oder 3+ L/min	2 (16,7)	5 (41,7)	2 (16,7)	0	0	9 (17,0)
(2) Atemfrequenz >20 über Normalparameter und Retraktionen; 40+% FiO ² oder 6+ L/min	3 (25,0)	2 (16,7)	2 (16,7)	3 (25,0)	1 (20,0)	11 (20,8)
(3) Atemfrequenz ≥5 unter normalen Parametern mit Retraktionen und röchelnden Atemgeräuschen; 50% FiO ² oder 8+ L/min	3 (25,0)	4 (33,3)	2 (16,7)	5 (41,7)	2 (40,0)	16 (30,2)
PEWS-Wert an Tag 10, n (%)						
(0) Innerhalb normaler Parameter; Keine Retraktionen	7 (58,3)	10 (83,3)	10 (83,3)	7 (63,6)	4 (80,0)	38 (73,1)

GS5823	Kohorte 1: 12 bis <18 Jahre und ≥40 kg (N=12)	Kohorte 2: 28 Tage bis <18 Jahre und 20 bis <40 kg (N=12)	Kohorte 3: 28 Tage bis <18 Jahre und 12 bis <20 kg (N=12)	Kohorte 4: 28 Tage bis <18 Jahre und 3 bis <12 kg (N=12)	Kohorte 8: <12 Jahre und ≥40 kg (N=5)	Gesamt (N=53)
(1) Atemfrequenz >10 über normalen Werten bei Verwendung von Hilfsmuskeln; 30+ %FiO ² oder 3+ L/min	2 (16,7)	1 (8,3)	0	0	0	3 (5,8)
(2) Atemfrequenz > 20 über Normalparameter und Retraktionen; 40+ % FiO ² oder 6+ L/min	1 (8,3)	0	1 (8,3)	2 (18,2)	0	4 (7,7)
(3) Atemfrequenz ≥ 5 unter normalen Parametern mit Retraktionen und röchelnden Atemgeräuschen; 50 %FiO ² oder 8+ L/min	2 (16,7)	1 (8,3)	1 (8,3)	2 (18,2)	1 (20,0)	7 (13,5)
Fehlend	-	-	-	1	-	1
Ordinale Änderung gegenüber dem Ausgangswert an Tag 10, n (%)						
-3	2 (16,7)	3 (25,0)	2 (16,7)	2 (16,7)	2 (40,0)	11 (20,8)
-2	0	2 (16,7)	1 (8,3)	1 (8,3)	0	4 (7,5)
-1	2 (16,7)	4 (33,3)	1 (8,3)	0	0	7 (13,2)
0	7 (58,3)	3 (25,0)	7 (58,3)	8 (66,7)	2 (40,0)	27 (50,9)
1	1 (8,3)	0	0	0	1 (20,0)	2 (3,8)
2	0	0	1 (8,3)	0	0	1 (1,9)
FiO ₂ =Inspiratorische Sauerstoffkonzentration, N=Anzahl der Patienten in der Analyse; n=Anzahl der Patienten in der Kategorie; PEWS=Paediatric Early Warning System						

Bei Baseline hatten 67,9% (36/53) Patienten einen PEWS-Wert bezüglich der Atmung von 1, 2 oder 3. Bis Tag 10 wurde bei 22 Patienten (von denen jeweils 7, 4 und 11 einen Rückgang um jeweils 1, 2 und 3 Punkte aufwiesen) eine Besserung berichtet. Ein Anstieg des PEWS-Wertes wurde bei 3 Patienten berichtet (1 Punkt für 2 Patienten; 2 Punkte für 1 Patienten).

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt PEWS-Skala (Gesamtscore) aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie GS5823)

GS5823	Kohorte 1: 12 bis <18 Jahre und ≥40 kg (N=12)	Kohorte 2: 28 Tage bis <18 Jahre und 20 bis <40 kg (N=12)	Kohorte 3: 28 Tage bis <18 Jahre und 12 bis <20 kg (N=12)	Kohorte 4: 28 Tage bis <18 Jahre und 3 bis <12 kg (N=12)	Kohorte 8: <12 Jahre und ≥40 kg (N=5)	Gesamt (N=53)
PEWS-Gesamtscore zu Baseline, n (%)						
0	3 (25,0)	1 (8,3)	4 (33,3)	2 (16,7)	2 (40,0)	12 (22,6)
1	1 (8,3)	3 (25,0)	1 (8,3)	1 (8,3)	0	6 (11,3)
2	1 (8,3)	2 (16,7)	0	1 (8,3)	0	4 (7,5)
3	5 (41,7)	1 (8,3)	2 (16,7)	2 (16,7)	0	10 (18,9)
4	1 (8,3)	1 (8,3)	1 (8,3)	1 (8,3)	1 (20,0)	5 (9,4)
5	0	1 (8,3)	0	0	1 (20,0)	2 (3,8)
6	0	1 (8,3)	3 (25,0)	2 (16,7)	0	6 (11,3)
7	0	0	1 (8,3)	0	1 (20,0)	2 (3,8)
8	1 (8,3)	0	0	1 (8,3)	0	2 (3,8)
9	0	2 (16,7)	0	2 (16,7)	0	4 (7,5)
Ordinale Änderung gegenüber dem Ausgangswert an Tag 10, n (%)						
-9	0	1 (8,3)	0	0	0	1 (1,9)
-8	0	0	0	1 (8,3)	0	1 (1,9)
-7	0	0	0	0	1 (20,0)	1 (1,9)
-6	0	0	2 (16,7)	1 (8,3)	0	3 (5,7)
-5	0	1 (8,3)	1 (8,3)	0	0	2 (3,8)
-4	0	1 (8,3)	1 (8,3)	0	1 (20,0)	3 (5,7)
-3	2 (16,7)	2 (16,7)	2 (16,7)	1 (8,3)	0	7 (13,2)
-2	1 (8,3)	1 (8,3)	0	3 (25,0)	0	5 (9,4)
-1	3 (25,0)	3 (25,0)	1 (8,3)	1 (8,3)	0	8 (15,1)
0	4 (33,3)	3 (25,0)	4 (33,3)	4 (33,3)	2 (40,0)	17 (32,1)
1	1 (8,3)	0	0	0	0	1 (1,9)
2	1 (8,3)	0	1 (8,3)	0	0	2 (3,8)
3	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	1 (20,0)	1 (1,9)

GS5823	Kohorte 1: 12 bis <18 Jahre und ≥40 kg (N=12)	Kohorte 2: 28 Tage bis <18 Jahre und 20 bis <40 kg (N=12)	Kohorte 3: 28 Tage bis <18 Jahre und 12 bis <20 kg (N=12)	Kohorte 4: 28 Tage bis <18 Jahre und 3 bis <12 kg (N=12)	Kohorte 8: <12 Jahre und ≥40 kg (N=5)	Gesamt (N=53)
Änderung gegenüber Baseline an Tag 10, n (%)						
N	12	12	12	11	5	52
Mittelwert (SD)	-0,7 (1,50)	-2,4 (2,64)	-2,2 (2,69)	-2,2 (2,64)	-1,4 (4,22)	-1,8 (2,60)
Median (min, max)	-0,5 (-3, 2)	-1,5 (-9, 0)	-2,0 (-6, 2)	-2,0 (-8, 0)	0,0 (-7, 4)	-1,0 (-9, 4)
N=Anzahl der Patienten in der Analyse; n=Anzahl der Patienten in der Kategorie; PEWS=Paediatric Early Warning System, SD=Standardabweichung						

Zu Baseline betrug der PEWS-Gesamtscore für die Gesamtpopulation 0 für 22,6% (12/53) der Patienten; 1, 2 oder 3 für 37,7% (20/53) der Patienten; 4, 5 oder 6 für 24,5% (13/53) der Patienten; und 7, 8 oder 9 für 15,1% (8/53) der Patienten. Bis Tag 10 hatten 37,7% (20/53) der Patienten eine Abnahme des PEWS-Gesamtscores um 1, 2 oder 3 Punkte, 15,1% (8 / 53) der Patienten hatten eine Abnahme um 4, 5 oder 6 Punkte und 5,7% (3/53) der Patienten hatten eine Abnahme um 7, 8 oder 9 Punkte. Bis Tag 10 wurde bei 32,1% (17/53) der Patienten keine Verbesserung gemeldet; Erhöhungen des PEWS-Gesamtscores wurden für 7,6% (4/53) der Patienten berichtet.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der im Dossier präsentierten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist ausführlich in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargelegt.

Der Endpunkt klinischer Status wird anhand der PEWS-Skala definiert. Die Kategorisierung der PEWS-Skala gewährleistet innerhalb der Studie eine objektive und vom Studienort unabhängige Erfassung. Es kann folglich von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse dieses Endpunkts auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.2.3.3 Hospitalisierung – 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 4-60: Operationalisierung von Hospitalisierung – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
GS5823	Der Anteil der Patienten, die lebend aus dem Krankenhaus entlassen wurden und mittlere Dauer der Hospitalisierung.

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.

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Hospitalisierung in weiteren Untersuchungen mit dem zbAM

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GS5823	keine Angabe ^a	nein	ja	ja	ja	niedrig
<p>a: Gemäß den Vorgaben der Dossievorlage in Anhang 4-F soll eine Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene ausschließlich für RCT erfolgen. ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>						

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

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt Hospitalisierung (aus dem Krankenhaus entlassene Patienten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie GS5823)

GS5823	Kohorte 1: 12 bis <18 Jahre und ≥40 kg (N=12)	Kohorte 2: 28 Tage bis <18 Jahre und 20 bis <40 kg (N=12)	Kohorte 3: 28 Tage bis <18 Jahre und 12 bis <20 kg (N=12)	Kohorte 4: 28 Tage bis <18 Jahre und 3 bis <12 kg (N=12)	Kohorte 8: <12 Jahre und ≥40 kg (N=5)	Gesamt (N=53)
Anteil lebend entlassener Patienten bis Tag 10 n/N (%)	3/12 (25,0)	9/12 (75,0)	11/12 (91,7)	6/12 (50,0)	3/5 (60,0)	32/53 (60,4)
Anteil lebend entlassener Patienten bis Tag 30 n/N (%)	9/12 (75,0)	10/12 (83,3)	12/12 (100)	9/12 (75,0)	4/5 (80,0)	44/53 (83,0)
Zeit bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus Median (Q1; Q3)	12 (8; 24)	7 (5; 9)	5 (4; 9)	7 (4; 19)	10 (4; 18)	8 (5; 17)
N=Anzahl der Patienten in der Analyse; n=Anzahl der Patienten in der Kategorie						

Bis Tag 10 wurden 60,4% (32/53) aller Patienten lebend aus dem Krankenhaus entlassen; die mediane Zeit bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus betrug für alle Patienten 8 (Q1: 5, Q3: 17) Tage. Bis Tag 30 wurden 83% aller Patienten lebend aus dem Krankenhaus entlassen. Von den Patienten, die bis Tag 30 nicht lebend entlassen wurden, befanden sich noch sieben im Krankenhaus (jeweils zwei in den Kohorten 1 und 2; drei in Kohorte 4) und zwei Patienten sind verstorben (jeweils einer in den Kohorten 1 und 8).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der im Dossier präsentierten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist ausführlich in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargelegt.

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

4.3.2.3.3.4 Sauerstoffbedarf und Beatmungsstatus – 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 4-63: Operationalisierung von Sauerstoffbedarf und Beatmungsstatus – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
GS5823	Anteil Patienten mit Sauerstoffbedarf getrennt nach dem jeweiligen Beatmungsstatus (invasive mechanische Beatmung, High-Flow Sauerstofftherapie oder Low-Flow Sauerstofftherapie). Dauer des Sauerstoffbedarfs bis Tag 10 bei Patienten, die lebend aus dem Krankenhaus entlassen wurden, definiert als Anzahl der Tage, die ein Patient den Kategorien 2-4 der 7-Punkte-Ordinalskala zugeordnet war (Median [Q1; Q3]).

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.

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Sauerstoffbedarf und Beatmungsstatus in weiteren Untersuchungen mit dem zbAM

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GS5823	keine Angabe ^a	nein	ja	ja	ja	niedrig
<p>a: Gemäß den Vorgaben der Dossievorlage in Anhang 4-F soll eine Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene ausschließlich für RCT erfolgen.</p> <p>ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet, allerdings ist eine Beeinflussbarkeit des Ergebnisses durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit bei diesem Endpunkt unwahrscheinlich, da die Gabe von Sauerstoff festen, klinischen Kriterien folgt. 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, sodass das Verzerrungspotenzial niedrig eingestuft wird.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt Sauerstoffbedarf und Beatmungsstatus aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie GS5823)

GS5823	Kohorte 1: 12 bis <18 Jahre und ≥40 kg (N=12)	Kohorte 2: 28 Tage bis <18 Jahre und 20 bis <40 kg (N=12)	Kohorte 3: 28 Tage bis <18 Jahre und 12 bis <20 kg (N=12)	Kohorte 4: 28 Tage bis <18 Jahre und 3 bis <12 kg (N=12)	Kohorte 8: <12 Jahre und ≥40 kg (N=5)	Gesamt (N=53)
Patienten mit invasiver mechanischer Beatmung n/N (%)	0	0	3/12 (25,0)	0	0	3/53 (5,7)
Dauer der invasiven mechanischen Beatmung Median (Q1; Q3)	-	-	3 (2; 10)	-	-	3 (2; 10)
Patienten mit High-Flow-Sauerstoff n/N (%)	1/12 (8,3)	6/12 (50,0)	3/12 (25,0)	3/12 (25,0)	1/5 (20,0)	14/53 (26,4)
Dauer der High-Flow Sauerstofftherapie Median (Q1; Q3)	5 (5; 5)	6 (2; 6)	3 (1; 4)	2 (2; 5)	4 (4; 4)	4 (2; 5)
Patienten mit Low-Flow-Sauerstoff n/N (%)	2/12 (16,7)	6/12 (50,0)	2/12 (16,7)	3/12 (25,0)	2/5 (40,0)	15/53 (28,3)
Dauer der Low-Flow Sauerstofftherapie Median (Q1; Q3)	3 (1; 5)	2 (1; 2)	3 (2; 4)	1 (1; 6)	3 (2; 4)	2 (1; 4)

N=Anzahl der Patienten in der Analyse; n=Anzahl der Patienten in der Kategorie

Drei (5,7%) Patienten benötigten invasive mechanische Beatmung; im Median wurde diese für 3 Tage eingesetzt. Insgesamt 14 (26,4%) Patienten erhielten im Median 4 Tage lang eine High-Flow Sauerstofftherapie und 15 (28,3%) Patienten benötigten im Median 2 Tage lang eine Low-Flow Sauerstofftherapie.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der im Dossier präsentierten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist ausführlich in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargelegt.

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

4.3.2.3.3.5 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-66: Operationalisierung von UE – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
GS5823	<p>Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis, das</p> <ul style="list-style-type: none"> • begonnen hat am oder nach dem Datum der ersten Dosis bis zum Datum der letzten Dosis plus 30 Tage oder bis zum Tag-30-Follow-up-Visit (je nachdem, welches das spätere Datum ist) oder • das zum vorzeitigen Abbruch der Studienmedikation geführt hat. <p>Folgende Ereignisse sind von Interesse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SUE • Schwere UE (definiert als UE Grad ≥ 3) • UE, die zum Therapieabbruch führten • Tod • Häufige UE getrennt nach SOC und PT: <ul style="list-style-type: none"> ○ Jegliche UE getrennt nach SOC und PT, die bei $\geq 10\%$ der Patienten in der gesamten Studienpopulation^a aufgetreten sind ○ SUE getrennt nach SOC und PT, die bei $\geq 5\%$ der Patienten in der gesamten Studienpopulation aufgetreten sind ○ Schwere UE getrennt nach SOC und PT, die bei $\geq 5\%$ der Patienten in der gesamten Studienpopulation aufgetreten sind <p>Ergänzend werden außerdem folgende Ereignisse berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate UE • UE, die zum Therapieabbruch führten getrennt nach SOC und PT
<p>a: Gemäß Formatvorlage müssten hier zusätzlich die SOC und PT dargestellt werden, die bei 10% (bzw. 5%) der Patienten pro Studienarm aufgetreten sind. Aufgrund der geringen Patientenzahl in den Kohorten wird in diesem Fall jedoch von der Formatvorlage abgewichen, dies auch vor dem Hintergrund, dass die Studie nicht formal eingeschlossen, sondern aus Gründen der Vollständigkeit berichtet wird.</p> <p>PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class; SUE=Schweres unerwünschtes Ereignis; UE=Unerwünschtes Ereignis</p>	

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.

Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt UE in weiteren Untersuchungen mit dem zbAM

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GS5823	keine Angabe ^a	nein	ja	ja	ja	niedrig
<p>a: Gemäß den Vorgaben der Dossievorlage in Anhang 4-F soll eine Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene ausschließlich für RCT erfolgen.</p> <p>ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Die Operationalisierung des Endpunkts erfolgte standardisiert gemäß GCP. Insbesondere für SUE ist aufgrund der mit diesen Ereignissen verbundenen objektiven Kriterien nicht von einer relevanten Verzerrung durch das offene Studiendesign auszugehen [40].

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle in die Studie eingeschlossenen Patienten bei der Analyse der UE berücksichtigt wurden. Des Weiteren gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die den Endpunkt UE verzerren könnten.

Bei der betrachteten Studie handelt es sich um eine nicht-randomisierte Studie ohne Kontrollarm, weshalb das Verzerrungspotenzial gemäß Dossievorlage für alle Endpunkte der Studie als hoch einzustufen ist. Diese Vorgabe ist jedoch in diesem Fall für den Endpunkt UE nicht zutreffend, da die Erhebung der UE standardisierten und weithin anerkannten Kriterien folgt und auch über Studien hinweg als Vergleich der Sicherheit von antiviralen Substanzen dienen kann. Somit wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt niedrig eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie GS5823)

GS5823	Kohorte 1: 12 bis <18 Jahre und ≥40 kg (N=12)	Kohorte 2: 28 Tage bis <18 Jahre und 20 bis <40 kg (N=12)	Kohorte 3: 28 Tage bis <18 Jahre und 12 bis <20 kg (N=12)	Kohorte 4: 28 Tage bis <18 Jahre und 3 bis <12 kg (N=12)	Kohorte 8: <12 Jahre und ≥40 kg (N=5)	Gesamt (N=53)
Gesamtrate UE	11 (91,7%)	7 (58,3%)	9 (75,0%)	7 (58,3%)	4 (80,0%)	38 (71,7%)
Schwere UE (Grad ≥3)	6 (50,0%)	2 (16,7%)	1 (8,3%)	4 (33,3%)	2 (40,0%)	15 (28,3%)
SUE	5 (41,7%)	2 (16,7%)	0	3 (25,0%)	1 (20,0%)	11 (20,8%)
UE, die zum Therapieabbruch führten	2 (16,7%)	0	0	0	0	2 (3,8%)
Tod	1 (8,3%)	1 (8,3%)	0	0	1 (20,0%)	3 (5,7%)
Häufige UE getrennt nach SOC und PT						
Herzerkrankungen (SOC)	2 (16,7%)	4 (33,3%)	1 (8,3%)	3 (25,0%)	1 (20,0%)	11 (20,8%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	7 (58,3%)	3 (25,0%)	1 (8,3%)	2 (16,7%)	4 (80,0%)	17 (32,1%)
Verstopfung (PT)	3 (25,0%)	1 (8,3%)	1 (8,3%)	1 (8,3%)	3 (60,0%)	9 (17,0%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	4 (33,3%)	4 (33,3%)	2 (16,7%)	2 (16,7%)	1 (20,0%)	13 (24,5%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	3 (25,0%)	2 (16,7%)	1 (8,3%)	2 (16,7%)	0	8 (15,1%)
Untersuchungen (SOC)	3 (25,0%)	2 (16,7%)	0	3 (25,0%)	1 (20,0%)	9 (17,0%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	3 (25,0%)	2 (16,7%)	2 (16,7%)	5 (41,7%)	2 (40,0%)	14 (26,4%)
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	1 (8,3%)	1 (8,3%)	2 (16,7%)	1 (8,3%)	1 (20,0%)	6 (11,3%)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	4 (33,3%)	0	0	1 (8,3%)	1 (20,0%)	6 (11,3%)
Akute Nierenschädigung (PT)	4 (33,3%)	0	0	1 (8,3%)	1 (20,0%)	6 (11,3%)
Erkrankungen der Atemwege, des	4 (33,3%)	2 (16,7%)	2 (16,7%)	3 (25,0%)	1 (20,0%)	12 (22,6%)

GS5823	Kohorte 1: 12 bis <18 Jahre und ≥40 kg (N=12)	Kohorte 2: 28 Tage bis <18 Jahre und 20 bis <40 kg (N=12)	Kohorte 3: 28 Tage bis <18 Jahre und 12 bis <20 kg (N=12)	Kohorte 4: 28 Tage bis <18 Jahre und 3 bis <12 kg (N=12)	Kohorte 8: <12 Jahre und ≥40 kg (N=5)	Gesamt (N=53)
Brustraums und Mediastinums (SOC)						
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)	2 (16,7%)	1 (8,3%)	0	2 (16,7%)	2 (40,0%)	7 (13,2%)
Gefäßerkrankungen (SOC)	3 (25,0%)	1 (8,3%)	0	1 (8,3%)	2 (40,0%)	7 (13,2%)
Quelle: GS-US-540-5823 Interim Clinical Study Report, Table 15.11.1.3.1 N: Anzahl der Patienten; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis						

In der Population trat bei 71,7% der Patienten mindestens ein UE auf. Dabei wurden 20,8% der UE als schwerwiegend und 28,3% als schwer (Grad ≥ 3) eingestuft. Zwei Patienten (3,8%) brachen die Studie aufgrund von UE ab. Es gab drei Todesfälle (5,7%), alle bei Patienten mit komplexer medizinischer Vorgeschichte: Bei einem Patienten (Kohorte 1) wurde Multi-Organversagen (Tag 14) als Todesursache angegeben; dieser Patient mit bereits bestehenden erhöhten Transaminasen und Hyperbilirubinämie hatte ein SUE des multiplen Organdysfunktions-Syndroms und setzte die Studienmedikation aufgrund von erhöhten AST-, ALT- und Blutnatriumwerten sowie einer Hyperbilirubinämie ab. Die Todesursache für den zweiten Patienten (Kohorte 2), bei dem die SUE Hypotonie, kardiorespiratorischer Stillstand und Atemstillstand auftraten, wurde als Atemstillstand infolge der Entfernung von den lebenserhaltenden Maßnahmen (Tag 35) gemeldet. Bei einem dritten Patienten (Kohorte 8), bei dem die SUE Pneumoperitoneum, tödliche Atemnot, hämodynamische Instabilität, gastrointestinale Nekrose, Herzversagen und multiples Organdysfunktion-Syndrom auftraten, wurde als Todesursache Atem-, Herz- und Nierenversagen sowie akuter Blutverlust im Bauchraum angegeben (Tag 18).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der im Dossier präsentierten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist ausführlich in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 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.

4.3.2.3.3.6 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.***

Eine Untersuchung potenzieller Effektmodifikatoren ist bei nicht-vergleichenden Studien nicht möglich.

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).

GS5823

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

Quellen:

- Studienbericht [39]

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.

Studie GS5823

Die Zulassungserweiterung von RDV bei pädiatrischen Patienten (im Alter von mindestens 4 Wochen bis unter 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg bis unter 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn), basiert auf der nicht-vergleichenden, offenen Studie GS5823, die ein günstiges Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von RDV in einer wichtigen Teilpopulation zeigt und zu einer Zulassung durch die EMA geführt hat.

Auf Basis der grundsätzlichen Vergleichbarkeit des Erkrankungsbildes durch die zugrunde liegende virale Ursache ist von einer Übertragbarkeit der Daten zu Erwachsenen auf die pädiatrische Population auszugehen. Mittels Evidenztransfer kann auch für pädiatrische Patienten (im Alter von mindestens 4 Wochen bis unter 12 Jahren und mit einem Körpergewicht

von mindestens 3 kg bis unter 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn), ein Zusatznutzen gezeigt werden, dessen Aussagesicherheit einem Anhaltspunkt entspricht.

Studie GS9012

Die Zulassungserweiterung von RDV bei pädiatrischen Patienten (im Alter bis unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, basiert auf der RCT GS9012. Diese Studie 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.

Zwar wurden in die Studie GS9012 nur wenige pädiatrische Patienten eingeschlossen, allerdings ist auf Basis der grundsätzlichen Vergleichbarkeit des Erkrankungsbildes durch die zugrunde liegende virale Ursache von einer Übertragbarkeit der Daten zu Erwachsenen auf die pädiatrische Population auszugehen, die hier auch zugrunde gelegt wird.

Wenngleich auf Basis der Studie GS9012 aufgrund der hohen Qualität der Studie, die der Evidenzstufe Ib entspricht, des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene sowie der validen Endpunkte ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden könnte, ergibt sich durch die Extrapolation der Studienergebnisse für Erwachsene ein zusätzlicher Unsicherheitsfaktor, sodass in diesem Fall ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden kann.

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. 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 über zweieinhalb Jahre später schätzt das RKI die Gefährdung der Gesundheit durch COVID-19 für die Bevölkerung in Deutschland insgesamt als hoch ein. Das Risiko für eine schwere Erkrankung kann durch eine Grundimmunisierung (zweimalige Impfung) und insbesondere eine Auffrischungsimpfung (drei- oder viermalige Impfung) wesentlich reduziert werden [27]. Für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren wird die COVID-19-Impfung (inklusive Auffrischung der Impfung) generell empfohlen, bei erhöhtem Risiko für schwere COVID-19-Verläufe infolge einer Grunderkrankung gemäß bestehender STIKO-Empfehlung wird eine weitere Auffrischungsimpfung empfohlen. Für Kinder im Alter von 5 bis 11 Jahren ist die COVID-19-Impfung (inklusive zweimaliger Auffrischungsimpfung) dann empfohlen, wenn aufgrund von Vorerkrankungen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf gegeben ist. Wenn Kontaktpersonen ein Risiko für einen schweren Verlauf haben und selbst nicht geimpft werden können oder der begründete Verdacht auf einen nicht ausreichenden Schutz nach Impfung besteht, wird eine Grundimmunisierung mit zwei Impfungen empfohlen. Eine einzelne Impfstoffdosis wird allen anderen 5 bis 11-Jährigen empfohlen, eine Grundimmunisierung ist auf individuellen Wunsch von Kindern oder Eltern möglich [22]. Entsprechend sind in der Altersgruppe der 5- bis 11-Jährigen lediglich 20,1% grundimmunisiert, in der Altersgruppe der 12 bis 17-Jährigen liegt dieser Anteil bei 69,4%, von denen 30,9% eine erste und 0,6% eine zweite Auffrischungsimpfung erhalten haben [43]. Die Verbreitung der derzeit

vorherrschenden Omikron-Variante, hier insbesondere die Subvariante BA.5, ist schneller und effektiver als die der bisherigen CoV-Varianten, allerdings treten schwere Erkrankungen und Todesfälle weniger häufig auf [27].

Die bundesweite 7-Tage-Inzidenz ist in Meldewoche 34, nach dem Rückgang der Vorwoche, im Vergleich zur Meldewoche 33 erneut um knapp 14% gesunken. Dabei gingen die 7-Tages-Inzidenzwerte im Vergleich zur Vorwoche in fast allen Bundesländern und Altersgruppen zurück. Lediglich bei den Schulkindern war in den letzten beiden Wochen ein leichter Anstieg zu beobachten: In der Altersgruppe der 5- bis 14-Jährigen stieg die Inzidenz um 2 bis 8% im Vergleich zur Vorwoche [44]. Auch wenn SARS-CoV-2-Infektionen bei Kindern und Jugendlichen meist mild bzw. symptomfrei verlaufen, können in seltenen Fällen auch schwere Krankheitsverläufe und Todesfälle auftreten. Besonders betroffen von schweren Krankheitsverläufen sind Kinder und Jugendliche mit Vorerkrankungen, und insbesondere bei hohen Fallzahlen erhöht sich auch die Zahl an schweren Krankheitsverläufen und Folgeerkrankungen in dieser vulnerablen Population [45]. Bei hospitalisierten Kindern sind pulmonale (15%) und kardiale (8%) Vorerkrankungen häufiger registriert worden. Insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern sind auch schwere Verläufe beschrieben und Risikofaktoren für eine Aufnahme auf die Intensivstation waren Alter unter einem Monat, das Vorliegen einer Vorerkrankung sowie Anzeichen einer Infektion der unteren Atemwege [20]. Insgesamt werden Kinder und Jugendliche mit <1% der Fälle deutlich seltener als Erwachsene mit COVID-19 stationär behandelt, allerdings sind es in der Omikron-Welle besonders in der Altersgruppe unter vier Jahren etwas mehr Fälle als in den vergangenen Wellen mit der Alpha- und der Delta-Variante [18]. Außerdem kann sich nach einer akuten Infektion die seltene, aber schwere Folgeerkrankung PIMS/MIS-C entwickeln [18, 20], ebenso können Langzeitfolgen, oft zusammengefasst unter dem Begriff Long-COVID oder Post-COVID, auftreten [5, 13, 18, 20, 46].

Für die Population der Kinder und Jugendlichen gibt es derzeit keine spezifischen Therapieempfehlungen und nur wenige zugelassene Therapieoptionen, die Behandlung orientiert sich in erster Linie an Evidenz und Erfahrungen aus der Behandlung Erwachsener. Die im Folgenden genannten zugelassenen Empfehlungen basieren auf der gemeinsamen Stellungnahme der führenden Fachgesellschaften zur Klinik, Diagnostik und Therapie von Kindern mit COVID-19 vom Februar 2022 [13]:

- Für pädiatrische Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg, die keine Sauerstoffzufuhr benötigen und ein Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf aufweisen, ist die Kombination aus Casirivimab und Imdevimab sowie Sotrovimab zugelassen, dabei ist Sotrovimab der derzeit einzig verfügbare monoklonale Antikörper, der teilweise gegen die derzeit dominierende Omikron-Variante wirkt. Der Einsatz dieser monoklonalen Antikörper bei Kindern und Jugendlichen soll als Einzelfallentscheidung nach einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Die Substanzauswahl ist von der aktuellen epidemiologischen Situation abhängig, sofern keine Sequenzierung oder Mutationsanalyse vorliegen.

- Dexamethason ist zugelassen für pädiatrische Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg, die eine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen. Wie bei Erwachsenen ist auch bei pädiatrischen Patienten keine generelle Kortikosteroid-Gabe empfohlen.
- Bis zu der hier relevanten pädiatrischen Zulassungserweiterung wurde RDV bei Jugendlichen ab einem Alter von ≥ 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn) angewendet und empfohlen. Darüber hinaus kann gemäß Empfehlung auch eine Anwendung bei Kindern < 12 Jahren bzw. mit einem Körpergewicht < 40 kg mit dem klinischen Bild oder Risiken eines schwerwiegenden Verlaufs die möglichst frühzeitige Therapie mit RDV über 5 Tage (ohne Sauerstoffbedarf: über 3 Tage) (unter Abwägung des Nutzen-/Risiko-Verhältnisses) erwogen werden. Ebenso kann bei Risiko-Patienten eine 3-tägige Gabe erfolgen, falls keine neutralisierenden monoklonalen Antikörper zur Verfügung stehen. Dabei bescheinigen die Autoren der Empfehlung RDV ein gutes Sicherheitsprofil bei Kindern.

Weitere Therapieoptionen für Erwachsene wie zum Beispiel der Interleukin-6-Rezeptor-Antagonist Tocilizumab, JAK-Inhibitoren wie Baricitinib oder der rekombinante humane Interleukin-1-Rezeptorantagonist Anakinra sind für pädiatrische Patienten nicht zugelassen und sollten gemäß Empfehlung in dieser Patientenpopulation nur nach einer Einzelfallentscheidung angewendet werden, sofern nicht kontraindiziert [13].

Vor diesem Hintergrund ist RDV eine hochrelevante neue Therapieoption der bis dato begrenzten Behandlungsmöglichkeiten bei pädiatrischen Patienten, dies insbesondere auch vor dem Hintergrund der Varianten-unabhängigen antiviralen Aktivität [1].

Die Studie GS5823 untersuchte pädiatrische Patienten (im Alter von mindestens 4 Wochen bis unter 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg bis unter 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn). Die Placebo-kontrollierte RCT GS9012 untersuchte pädiatrische Patienten (im Alter bis unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.

In den beiden hier relevanten Anwendungsgebieten wurde in den bisherigen Verfahren zu RDV sowohl für Erwachsene mit COVID-19 mit einer Pneumonie und Sauerstoffbedarf (Low-Flow Sauerstofftherapie zu Therapiebeginn) als auch für Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, vom G-BA im Vergleich zur zVT Therapie nach ärztlicher Maßgabe ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vergeben [3, 47]. In den Therapieempfehlungen der Fachgruppe COVRIIN am RKI zur antiviralen Therapie in der Frühphase einer SARS-CoV-2-Infektion bei Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf von COVID-19 (bei asymptomatischen Patienten oder Patienten mit milder COVID-19) wird RDV als Virostatikum der ersten Wahl genannt [48]. In den Hinweisen zu Erkennung,

Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19 der STAKOB wird RDV in der Frühphase von COVID-19 bei Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf, die noch keine Sauerstoffsupplementation benötigen, und bei Patienten mit Low-Flow-Sauerstoffbedarf (jeweils maximal bis zu sieben Tage nach Symptombeginn) empfohlen [5]. Auch in den Empfehlungen in der gemeinsamen Stellungnahme der führenden Fachgesellschaften zur Klinik, Diagnostik und Therapie von Kindern mit COVID-19 [13] wird RDV bereits entsprechend empfohlen, darüber hinaus kann auch eine Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren bzw. mit einem Körpergewicht unter 40 kg mit dem klinischen Bild oder Risiken eines schwerwiegenden Verlaufs (über fünf Tage/ohne Sauerstoffbedarf: über drei Tage) (unter Abwägung des Nutzen-/Risiko-Verhältnisses) erwogen werden. Ebenso kann bei Risiko-Patienten eine 3-tägige Gabe erfolgen, falls keine neutralisierenden monoklonalen Antikörper zur Verfügung stehen. Dabei bescheinigen die Autoren der Empfehlung RDV ein gutes Sicherheitsprofil bei Kindern, das durch Publikationen zum Einsatz von RDV bei Kindern gestützt wird.

In den vorliegenden Anwendungsgebieten ist auf Basis der grundsätzlichen Vergleichbarkeit des Erkrankungsbildes durch die zugrunde liegende identische virale Ursache von einer Übertragbarkeit der Daten von erwachsenen Patienten aus vergleichenden Studien auf die Population der Jugendlichen und Kinder auszugehen. Dies gilt auch basierend auf den Feststellungen der EMA, welche die Mindestvoraussetzungen für einen Evidenztransfer darstellen. Bereits im ersten Zulassungsverfahren zu RDV hat die EMA im Hinblick auf Jugendliche Folgendes vermerkt (www.ema.europa.eu):

The disposition of RDV and metabolites is expected to be similar in adults and adolescents; thus, the PK in adult patients is expected to be generalizable to adolescents.

Unabhängig davon, dass der Verlauf von COVID-19 bei den meisten Kindern und Jugendlichen mild ist, kann es auch in dieser Population zu schweren Verläufen kommen, dann ist ein vergleichbarer Verlauf der Erkrankung im Hinblick auf Morbidität und Mortalität wie bei Erwachsenen zu erwarten. Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass der Altersunterschied hinsichtlich der antiviralen Aktivität und klinischen Wirksamkeit von RDV keine Rolle spielt. Auch hinsichtlich der Sicherheit bestehen keine Bedenken für einen Einsatz von RDV bei pädiatrischen Patienten, nicht zuletzt aufgrund der adäquaten, körperlängengerechten Dosierung bei Patienten <40 kg. Mit RDV steht eine nicht nur gut wirksame, sondern auch eine insgesamt gut verträgliche, Varianten-unabhängig antiviral wirksame Behandlungsoption zur Verfügung.

Vor diesem Hintergrund kann der vom G-BA festgestellte Zusatznutzen von RDV für Erwachsene auf Basis der verfügbaren Studienergebnisse auf die gesamte pädiatrische Zulassungspopulation in den beiden hier relevanten Anwendungsgebieten übertragen werden. Es kann somit ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden, der aufgrund der nicht-vergleichenden Evidenz als nicht quantifizierbar eingestuft wird.

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 4-69: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
<ul style="list-style-type: none"> • Pädiatrische Patienten (im Alter von mindestens 4 Wochen bis unter 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg bis unter 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn) • Pädiatrische Patienten (im Alter bis unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln. 	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren 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.

Für pädiatrische Patienten (im Alter von mindestens 4 Wochen bis unter 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg bis unter 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn), liegen keine vergleichenden Studien vor. Aus diesem Grund wird die zu dieser Population vorliegende Zulassungsstudie dargestellt.

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 2005²¹, Molenberghs 2010²²). 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 2006²³) 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

²¹ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²² 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.

²³ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁴) 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

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: September 2022.
- [2] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie. Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Remdesivir (COVID-19, ≥ 12 Jahre, Erfordernis zusätzlicher Sauerstoffzufuhr). 16. September 2021.
- [3] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Remdesivir (Neues Anwendungsgebiet: COVID-19,

²⁴ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

- kein Erfordernis zusätzlicher Sauerstoffzufuhr, erhöhtes Risiko für schweren Verlauf). 7. Juli 2022.
- [4] 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.
- [5] Feldt T, Guggemos W, Heim K, Kobbe R, Lübbert C, Mikolajewska A, 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: 6. April 2022.
- [6] Roche Registration GmbH. Produktinformation Ronapreve® (Casirivimab/Imdevimab). Stand der Information: März 2022.
- [7] GlaxoSmithKline Trading Services Limited. Produktinformation Xevudy® (Sotrovimab). Stand der Information: Juli 2022.
- [8] 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.
- [9] von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Journal of clinical epidemiology*. 2008 Apr;61(4):344-9.
- [10] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N, Group T. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *American journal of public health*. 2004 Mar;94(3):361-6.
- [11] Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 19. Mai 2022. Stand der Information: 17. August 2022.
- [12] 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.
- [13] Tenenbaum T, Hufnagel M, Knuf M, Kobbe R, Neubert J, Renk H, et al. Stellungnahme der DGPI, API, DGKJ, DGPK, GPOH, GKJR, GPP und STAKOB zur Klinik, Diagnostik und Therapie von Kindern mit COVID-19 – Update Februar 2022.
- [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, Kolditz M, Pletz M, Altiner A, Albrich W, Drömann D, et al. [Management of Adult Community-Acquired Pneumonia and Prevention - Update 2021 - Guideline of the German Respiratory Society (DGP), the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy (PEG), the German Society for Infectious Diseases (DGI), the German Society of Medical Intensive Care and Emergency Medicine (DGIIN), the German Viological Society (DGV), the Competence Network CAPNETZ, the German College of General

- Practitioners and Family Physicians (DEGAM), the German Society for Geriatric Medicine (DGG), the German Palliative Society (DGP), the Austrian Society of Pneumology Society (ÖGP), the Austrian Society for Infectious and Tropical Diseases (ÖGIT), the Swiss Respiratory Society (SGP) and the Swiss Society for Infectious Diseases Society (SSI)]. *Pneumologie*. 2021 Sep;75(9):665-729.
- [17] Mayo Clinic. Patient Care & Health Information – Diseases & Conditions: Pneumonia. 13. Juni 2020. URL: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/pneumonia/symptoms-causes/syc-20354204> (aufgerufen am: 12. Mai 2022).
- [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: 28. Februar 2022.
- [19] Koudelka M. Atmung und Sauerstoffmangel. 28. September 2021. URL: <https://www.minimed.at/medizinische-themen/lunge/atmung-sauerstoffmangel/> (aufgerufen am: 31. August 2022).
- [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: 31. August 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. Impfung bei Kindern und Jugendlichen. Stand: 18. August 2022. URL: https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/COVID-Impfen/FAQ_Liste_Impfung_Kinder_Jugendliche.html (aufgerufen am: 3. September 2022).
- [23] Akre M, Finkelstein M, Erickson M, Liu M, Vanderbilt L, Billman G. Sensitivity of the pediatric early warning score to identify patient deterioration. *Pediatrics*. 2010 Apr;125(4):e763-9.
- [24] Monaghan A. Detecting and managing deterioration in children. *Paediatr Nurs*. 2005 Feb;17(1):32-5.
- [25] 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).
- [26] 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.
- [27] Robert Koch-Institut. Risikobewertung zu COVID-19. Stand: 29. Juni 2022. URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Risikobewertung.html (aufgerufen am: 31. August 2022).
- [28] 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.
- [29] 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.

- [30] 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.
- [31] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden. Version 6.1 vom 24. Januar 2022.
- [32] 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.
- [33] 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: 29. August 2022).
- [34] 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: 29. August 2022).
- [35] 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: 29. August 2022).
- [36] 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.
- [37] National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Last updated: 18. August 2022.
- [38] 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. 2022.
- [39] Gilead Sciences Inc. 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. Interim Clinical Study Report. GS-US-540-5823. 2021.
- [40] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 380. Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 30. März 2016.
- [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] Robert Koch-Institut. Tabelle mit den gemeldeten Impfungen nach Bundesländern und Impfquoten nach Altersgruppen (2. September 2022, Tabelle wird montags bis freitags aktualisiert). Stand: 2. September 2022. URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Daten/Impfquotenmonitoring.html;jsessionid=A0A6A9ADECD1136E296D5AEE870BC1F2.internet112?nn=13490888 (aufgerufen am: 3. September 2022).

- [44] Robert Koch-Institut. Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19). 1. September 2022 – Aktualisierter Stand für Deutschland. 2022.
- [45] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin 46/2021. Infektionsschutz in Kitas und Schulen. STIKO: 13. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung. 18. November 2021.
- [46] Robert Koch-Institut. SARS-CoV-2: Virologische Basisdaten sowie Virusvarianten. Stand: 15. Juli 2022. URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Virologische_Basisdaten.html (aufgerufen am: 31. August 2022).
- [47] 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. Remdesivir (COVID-19, ≥ 12 Jahre, Erfordernis zusätzlicher Sauerstoffzufuhr). 16. September 2021.
- [48] Robert Koch-Institut. Fachgruppe COVRIIN am Robert Koch-Institut (Intensivmedizin Infektiologie Notfallmedizin). COVID-19: Antivirale Therapie in der Frühphase einer SARS-CoV-2-Infektion bei Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf von COVID-19 (bei asymptomatischen Patienten oder Patienten mit milder COVID-19). Stand: 5. Juli 2022.
- [49] 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 ²⁵] – 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

²⁵ 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 4-70, Tabelle 4-71 und Tabelle 4-72 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. Die Selektion erfolgte entsprechend für jede Zulassungserweiterung getrennt.

Datenbankname	EMBASE Classic+EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	29. August 2022
Zeitsegment	1947 bis 26. August 2022
Suchfilter	Filter für RCT nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [49]

Tabelle 4-70: (Anhang): Ovid: Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis heute: 29. August 2022

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1)	exp remdesivir/	8.579
2)	(remdesivir* or RDV* or Veklury* or GS-5734* or GS5734* or GS-441524* or GS441524* or GS-443902* or GS443902*).mp.	9.358
3)	(1809249-37-3 or 1191237-69-0 or 1355149-45-9).rn.	8.139
4)	1 or 2 or 3	9.358
5)	exp Coronavirus infection/ or exp Coronavirus/ or exp SARS coronavirus/ or exp severe acute respiratory syndrome/ or exp virus pneumonia/	305.276
6)	(COVID* or SARS* or Corona* or 2019-nCoV* or nCoV* or a#ut* respirator* syndrom*).mp.	1.254.964
7)	5 or 6	1.265.952
8)	4 and 7	8.832
9)	(random* or double-blind*).tw. or placebo*.mp.	2.120.665
10)	8 and 9	902

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	29. August 2022
Zeitsegment	1946 bis 26. August 2022
Suchfilter	Filter für RCT nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (modifiziert) [49]

Tabelle 4-71 (Anhang): Ovid: Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 bis heute: 29. August 2022

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1)	(remdesivir* or RDV* or Veklury* or GS-5734* or GS5734* or GS-441524* or GS441524* or GS-443902* or GS443902*).mp.	3.332
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	3.332
4)	exp Severe Acute Respiratory Syndrome/ or exp SARS Virus/ or exp Coronavirus Infections/ or exp Pneumonia, Viral/ or exp Coronavirus/	206.592
5)	(COVID* or SARS* or Corona* or 2019-nCoV* or nCoV* or a#ut* respirator* syndrom*).mp.	902.300
6)	4 or 5	909.498
7)	3 and 6	2.959
8)	randomi#ed controlled trial.pt. or randomi#ed.mp. or placebo.mp.	1.082.086
9)	7 and 8	337

Datenbankname	Cochrane EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	29. August 2022
Zeitsegment	Juli 2022
Suchfilter	kein Filter

Tabelle 4-72 (Anhang): Ovid: Suchstrategie Cochrane 1991 bis heute: 29. August 2022

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1)	(remdesivir* or RDV* or Veklury* or GS-5734* or GS5734* or GS-441524* or GS441524* or GS-443902* or GS443902*).mp.	359
2)	(1809249-37-3 or 1191237-69-0 or 1355149-45-9).mp.	3
3)	1 or 2	359
4)	exp Severe Acute Respiratory Syndrome/ or exp SARS Virus/ or exp Coronavirus Infections/ or exp Pneumonia, Viral/ or exp Coronavirus/	2.704
5)	(COVID* or SARS* or Corona* or 2019-nCoV* or nCoV* or a#ut* respirator* syndrom*).mp.	80.582
6)	4 or 5	80.633
7)	3 and 6	324

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. Die Selektion erfolgte entsprechend für jede Zulassungserweiterung getrennt.

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	29. August 2022
Suchstrategie	All Studies [Recruitment] AND Remdesivir OR RDV OR GS-5734 OR GS-441524 OR Veklury
Treffer	110

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	29. August 2022
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	29. August 2022
Suchstrategie	Remdesivir OR RDV OR GS-5734 OR 1809249-37-3 OR Veklury [Intervention]
Treffer	202 Treffer aus 159 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 4-73: (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM bei pädiatrischen Patienten (im Alter <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B	Ausgeschlossene Registereinträge (Anhang 4-D)	Eingeschlossene Registereinträge (Tabelle 4-6)
Clinicaltrials.gov	110	(Laufende Nr. 1-109)	1
EU-CTR	22	(Laufende Nr. 110-130)	1
WHO-ICTRP	159	(Laufende Nr. 131-288)	1
Summe	$\Sigma=291$	$\Sigma=288$	$\Sigma=3$

Tabelle 4-74: (Anhang): Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM bei pädiatrischen Patienten (im Alter <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln

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. 2022 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. 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: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03020134	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
3.	NCT03288636	Pharmacokinetics and Safety of ASC16 Tablets in Healthy Volunteers in China. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03288636	A1 Falsche Population
4.	NCT03511118	Pharmacokinetics and Safety of Commonly Used Drugs in Lactating Women and Breastfed Infants. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03511118	A5 Keine RCT
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: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03602300	A1 Falsche Population
6.	NCT03719586	Investigational Therapeutics for the Treatment of People With Ebola Virus Disease. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. 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: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04252664	A1 Falsche Population
8.	NCT04257656	A Trial of Remdesivir in Adults With Severe COVID-19. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04257656	A1 Falsche Population
9.	NCT04278404	Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety Profile of Understudied Drugs Administered to Children Per Standard of Care (POPS). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04278404	A5 Keine RCT
10.	NCT04280705	Adaptive COVID-19 Treatment Trial (ACTT). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04280705	A1 Falsche Population
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: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04292730	A2 Falsche Intervention
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: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04292899	A3 Falsche Vergleichstherapie
13.	NCT04302766	Expanded Access Remdesivir (RDV; GS-5734™). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. 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: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04314817	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
15.	NCT04315948	Trial of Treatments for COVID-19 in Hospitalized Adults. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04315948	A1 Falsche Population
16.	NCT04321616	The Efficacy of Different Anti-viral Drugs in COVID 19 Infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04321616	A1 Falsche Population
17.	NCT04321993	Treatment of Moderate to Severe Coronavirus Disease (COVID-19) in Hospitalized Patients. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04321993	A1 Falsche Population
18.	NCT04323761	Expanded Access Treatment Protocol: Remdesivir (RDV; GS-5734) for the Treatment of SARS-CoV2 (CoV) Infection (COVID-19). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04323761	A5 Keine RCT
19.	NCT04345419	Remdesivir Efficacy in Coronavirus Disease. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04345419	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
20.	NCT04349410	The Fleming [FMTVDM] Directed CoVid-19 Treatment Protocol. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. 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: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04351152	A1 Falsche Population
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: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04351503	A5 Keine RCT
23.	NCT04351724	Austrian CoronaVirus Adaptive Clinical Trial (COVID-19). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04351724	A1 Falsche Population
24.	NCT04358523	A Study of the Relative Bioavailability of ASC18 Tablets vs Reference Tablets in Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04358523	A1 Falsche Population
25.	NCT04359667	Serum IL-6 and Soluble IL-6 Receptor in Severe COVID-19 Pneumonia Treated With Tocilizumab. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04359667	A1 Falsche Population
26.	NCT04365725	Multicenter, Retrospective Study of the Effects of Remdesivir in the Treatment of Severe Covid-19 Infections. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04365725	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
27.	NCT04374071	Early Short Course Corticosteroids in COVID-19. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04374071	A1 Falsche Population
28.	NCT04385719	Drug-drug Interactions Between Remdesivir and Commonly Used Antiretroviral Therapy. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04385719	A1 Falsche Population
29.	NCT04386447	Phase II RCT to Assess Efficacy of Intravenous Administration of Oxytocin in Patients Affected by COVID-19. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04386447	A1 Falsche Population
30.	NCT04391309	COVID-19 and Anti-CD14 Treatment Trial. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04391309	A1 Falsche Population
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: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04395170	A1 Falsche Population
32.	NCT04401410	Anti-SARS Cov-2 T Cell Infusions for COVID 19. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04401410	A1 Falsche Population
33.	NCT04401579	Adaptive COVID-19 Treatment Trial 2 (ACTT-2). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04401579	A1 Falsche Population
34.	NCT04404608	Etiology of Lymphopenia in Covid19 Infection. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. 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. 2022 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. 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: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04410354	A1 Falsche Population
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. 2022 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. 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: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04480333	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
39.	NCT04488081	I-SPY COVID-19 TRIAL: An Adaptive Platform Trial for Critically Ill Patients. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04488081	A1 Falsche Population
40.	NCT04492475	Adaptive COVID-19 Treatment Trial 3 (ACTT-3). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04492475	A1 Falsche Population
41.	NCT04492501	Investigational Treatments for COVID-19 in Tertiary Care Hospital of Pakistan. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04492501	A1 Falsche Population
42.	NCT04501978	ACTIV-3: Therapeutics for Inpatients With COVID-19. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04501978	A1 Falsche Population
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. 2022 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04539262	A1 Falsche Population
44.	NCT04546581	Inpatient Treatment of COVID-19 With Anti-Coronavirus Immunoglobulin (ITAC). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04546581	A1 Falsche Population
45.	NCT04560231	Remdesivir in COVID-19 Lahore General Hospital. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. 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: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04570982	A1 Falsche Population
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: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04575064	A1 Falsche Population
48.	NCT04582266	PK and Safety of Remdesivir for Treatment of COVID-19 in Pregnant and Non-Pregnant Women in the US. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. 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. 2022 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04583956	A1 Falsche Population
50.	NCT04583969	ACTIV-5 / Big Effect Trial (BET-B) for the Treatment of COVID-19. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04583969	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
51.	NCT04593940	Immune Modulators for Treating COVID-19. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04593940	A1 Falsche Population
52.	NCT04596839	Antiviral Activity and Safety of Remdesivir in Bangladeshi Patients With Severe Coronavirus Disease (COVID-19). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04596839	A1 Falsche Population
53.	NCT04610541	REMdesivir-HU Clinical Study and Severe Covid-19 Patients. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04610541	A5 Keine RCT
54.	NCT04640168	Adaptive COVID-19 Treatment Trial 4 (ACTT-4). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04640168	A1 Falsche Population
55.	NCT04647669	World Health Organization (WHO) COVID-19 Solidarity Trial for COVID-19 Treatments. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04647669	A1 Falsche Population
56.	NCT04647695	IFN-beta 1b and Remdesivir for COVID19. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04647695	A1 Falsche Population
57.	NCT04669990	Remdesivir and Convalescent Plasma Therapy for Treatment of COVID-19 Infection in Nepal : A Registry Study. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04669990	A1 Falsche Population
58.	NCT04672564	Study to Evaluate Safety and Efficacy of Carrimycin for Treatment of Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hospitalized Patients. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04672564	A1 Falsche Population
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: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04675086	A1 Falsche Population
60.	NCT04678739	Efficacy and Safety of Remdesivir and Tocilizumab for the Management of Severe COVID-19: A Randomized Controlled Trial. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04678739	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
61.	NCT04681040	Risk Stratification of COVID-19 Using Urine Biomarkers. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. 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: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04690920	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
63.	NCT04693026	Efficacy of Ramdycivir and Baricitinib for the Treatment of Severe COVID 19 Patients. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. 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: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04694612	A1 Falsche Population
65.	NCT04713176	Efficacy and Safety of DWJ1248 With Remdesivir in Severe COVID-19 Patients. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04713176	A1 Falsche Population
66.	NCT04727775	Antiviral Drugs on the Treatment of SARS-CoV-2. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04727775	A1 Falsche Population
67.	NCT04728880	Remdesivir in Adults With Covid-19: Mansoura University Hospital Experience. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04728880	A1 Falsche Population
68.	NCT04738045	Comparison of Remdesivir Versus Lopinavir/ Ritonavir and Remdesivir Combination in COVID-19 Patients. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04738045	A1 Falsche Population
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. 2022 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04745351	A2 Falsche Intervention
70.	NCT04756128	Impact of Colchicine and Low-dose Naltrexone on COVID-19. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04756128	A1 Falsche Population
71.	NCT04779047	Comparative Therapeutic Efficacy and Safety of Different Antiviral and Anti Inflammatory Drugs in COVID-19 Patients.. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04779047	A1 Falsche Population
72.	NCT04784559	Trial to Determine the Efficacy/Safety of Plitidepsin vs Control in Patients With Moderate COVID-19 Infection. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04784559	A1 Falsche Population
73.	NCT04790240	Medical Herbs Inhibit Inflammation Directing T Cells to Kill the COVID-19 Virus (COVID). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04790240	A3 Falsche Vergleichstherapie
74.	NCT04832880	Factorial Randomized Trial of Rendesivir and Baricitinib Plus Dexamethasone for COVID-19 (the AMMURAVID Trial). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04832880	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
75.	NCT04843761	ACTIV-3b: Therapeutics for Severely Ill Inpatients With COVID-19. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04843761	A1 Falsche Population
76.	NCT04847622	Study to Evaluate the Clinical Outcomes in Adults With Covid-19 Who Have Been Treated With Remdesivir.. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04847622	A1 Falsche Population
77.	NCT04853901	Remdesivir Efficacy In Management Of COVID-19 Patients. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04853901	A1 Falsche Population
78.	NCT04854837	Safety of Remdesivir Treatment in COVID-19 Patients Requiring Hemodialysis. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04854837	A1 Falsche Population
79.	NCT04859244	First-in-Human Study of Orally Administered GS-441524 for COVID-19. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04859244	A1 Falsche Population
80.	NCT04865237	SARS-CoV-2 Human Challenge Characterisation Study. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04865237	A1 Falsche Population
81.	NCT04869579	Selenium as a Potential Treatment for Moderately-ill, Severely-ill, and Critically-ill COVID-19 Patients.. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04869579	A1 Falsche Population
82.	NCT04871633	Effectiveness of Remdesivir in COVID-19 Patients Presenting at Mayo Hospital Lahore. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04871633	A2 Falsche Intervention
83.	NCT04904783	Low-Dose Radiation Therapy to Lungs in Moderate COVID-19 Pneumonitis: A Case-Control Pilot Study. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04904783	A1 Falsche Population
84.	NCT04944082	Remdesivir- Ivermectin Combination Therapy in Severe Covid-19. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04944082	A1 Falsche Population
85.	NCT04962347	Real World Study of COVID-19 in a Flyover Region. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04962347	A1 Falsche Population
86.	NCT04970719	Baricitinib in Hospitalized Covid-19 Patients With Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04970719	A1 Falsche Population
87.	NCT04977960	Efficacy of Canrenone as add-on Treatment in Moderate to Severe ARDS in COVID-19. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04977960	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
88.	NCT04978051	Investigating the Efficacy and Safety ICATIBANT For The Treatment of Patients With SARS-CoV-2 (COVID-19) Infection. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04978051	A1 Falsche Population
89.	NCT04978259	SOLIDARITY Finland Long-COVID (Remdesivir Long-term Follow-up Study of COVID Patients). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04978259	A1 Falsche Population
90.	NCT04980534	Evaluation of the Effectiveness of Therapy for Patients With Covid-19 Using Food Supplements Viusid + Asbrip. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04980534	A1 Falsche Population
91.	NCT04988035	ACTIV-5 / Big Effect Trial (BET-C) for the Treatment of COVID-19. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04988035	A1 Falsche Population
92.	NCT05013632	COVID-19 International Drug Pregnancy Registry. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05013632	A1 Falsche Population
93.	NCT05024006	Public Health Emergency: SOLIDARITY TRIAL Philippines. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05024006	A1 Falsche Population
94.	NCT05038488	Phase 2a MIB-626 vs. Placebo COVID-19. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05038488	A1 Falsche Population
95.	NCT05041907	Finding Treatments for COVID-19: A Trial of Antiviral Pharmacodynamics in Early Symptomatic COVID-19 (PLATCOV). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05041907	A1 Falsche Population
96.	NCT05045937	Observational Study on the Use of Ivermectin as an Outpatient Treatment Option for COVID-19. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05045937	A5 Keine RCT
97.	NCT05060705	Efesovir (FS-1) for COVID-19, Phase 2. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05060705	A1 Falsche Population
98.	NCT05083000	Reducing Hypoxia in Patients With Coronavirus Disease (COVID-19) Using Topotecan With Standard of Care. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05083000	A1 Falsche Population
99.	NCT05151094	Registry of Hospitalized Patients in University Hospital Dubrava Respiratory Center. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05151094	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
100.	NCT05184127	Evaluation of Safety & Efficacy of MIR 19 ® Inhalation Solution in Patients With Moderate COVID-19. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05184127	A1 Falsche Population
101.	NCT05185284	Randomized Multicenter Study on the Efficacy and Safety of Favipiravir for Parenteral Administration Compared to Standard of Care in Hospitalized Patients With COVID-19. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05185284	A1 Falsche Population
102.	NCT05187793	Randomized Study of Efficacy of Different Treatment Regimens of Olokizumab. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05187793	A1 Falsche Population
103.	NCT05222113	OBSERVATIONAL STUDY OF COMPARISON EFFECTIVITY BETWEEN REMDESIVIR AND FAVIPRAVIR IN SURABAYA, INDONESIA. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05222113	A5 Keine RCT
104.	NCT05226533	Clinical Trials to Assess Safety and Efficacy of DWRX2003 Combination With Remdesivir in Moderate to Severe COVID-19 Patients.. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05226533	A1 Falsche Population
105.	NCT05239988	Observational Study in COVID-19 Patients Treated With Remdesivir. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05239988	A1 Falsche Population
106.	NCT05271929	Early High-Titre Convalescent Plasma in Clinically Vulnerable Individuals With Mild COVID-19. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05271929	A3 Falsche Vergleichstherapie
107.	NCT05279391	Combination of Inhaled DNase, Baricitinib and Tocilizumab in Severe COVID-19. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05279391	A1 Falsche Population
108.	NCT05407597	Inhibition of Bradykinin in COVID-19 Infection With Icatibant. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05407597	A1 Falsche Population
109.	NCT05502081	Clinical Study to Compare Efficacy and Safety of Casirivimab and Imdevimab Combination, Remdesivir and Favipravir in Hospitalized COVID-19 Patients. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05502081	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
EU-CTR			
110.	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: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000841-15	A3 Falsche Vergleichstherapie
111.	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: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000842-32	A2 Falsche Intervention
112.	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: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000936-23	A1 Falsche Population
113.	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: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000982-18	A1 Falsche Population
114.	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: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001052-18	A1 Falsche Population
115.	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: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001302-30	A1 Falsche Population
116.	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: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001366-11	A1 Falsche Population
117.	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: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001453-49	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
118.	2020-001457-43	Dexamethasone and oxygen support strategies in ICU patients with Covid-19 pneumonia. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001457-43	A1 Falsche Population
119.	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: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001549-38	A1 Falsche Population
120.	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: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001803-17	A5 Keine RCT
121.	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: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002060-31	A1 Falsche Population
122.	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 SEVER [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002275-34	A3 Falsche Vergleichstherapie
123.	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: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002542-16	A1 Falsche Population
124.	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: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003278-37	A1 Falsche Population
125.	2020-004695-18	Reconvalescent plasma/Camostat mesylate early in Sars-CoV-2 Q-PCR positive high risk individuals. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004695-18	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
126.	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: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004928-42	A5 Keine RCT
127.	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: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005416-22	A2 Falsche Intervention
128.	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: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005849-16	A1 Falsche Population
129.	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: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005919-51	A1 Falsche Population
130.	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: 29.08.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005951-19	A1 Falsche Population
WHO-ICTRP			
131.	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. 2021. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12620000037909	A1 Falsche Population
132.	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: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12620001048976	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
133.	CTRI/2020/10/028487	To Study the safety of Remdesivir in COVID-19 Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/10/028487	A5 Keine RCT
134.	CTRI/2020/10/028657	Remdesivir effect in the treatment of corona. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/10/028657	A5 Keine RCT
135.	CTRI/2020/11/029266	Response of patients and chest x-ray improvement after Remdesivir. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/11/029266	A5 Keine RCT
136.	CTRI/2020/12/029615	Remdesivir plus Tocilizumab efficacy trial in moderate to severe COVID-19 patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/12/029615	A1 Falsche Population
137.	CTRI/2020/12/030046	safety of remdesivir use in patients with impaired kidney function and covid 19 infection. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/12/030046	A5 Keine RCT
138.	CTRI/2021/01/030341	The outcome of Remdesivir and Tocilizumab in COVID 19. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/01/030341	A5 Keine RCT
139.	CTRI/2021/01/030385	To study whether Remdesivir (an antiviral, used for the treatment of COVID - 19) is effective in COVID 19 patients with respect to complications of the disease or death. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/01/030385	A5 Keine RCT
140.	CTRI/2021/01/030433	A retrospective analysis to study the Effectiveness and Safety profile of Remdesivir therapy in patients who diagnosed with COVID-19. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/01/030433	A5 Keine RCT
141.	CTRI/2021/01/030830	Therapeutics for Inpatients with COVID-19 (TICO). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/01/030830	A1 Falsche Population
142.	CTRI/2021/02/031541	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: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/02/031541	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
143.	CTRI/2021/03/031661	Comparative pharmacokinetic exposure evaluation of two formulations of Remdesivir in healthy adult human subjects. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/03/031661	A1 Falsche Population
144.	CTRI/2021/03/031969	Reducing systemic inflammation in cancer patients with COVID-19 using Topotecan with Dexamethasone and Remdesivir. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/03/031969	A1 Falsche Population
145.	CTRI/2021/04/032766	To Compare and Evaluate the Effect of Corona affected Patients Undergoing Current Treatment Along with Food Supplements. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/04/032766	A1 Falsche Population
146.	CTRI/2021/04/032904	To see if Remdesivir, an antiviral drug helped in reducing the hospital stay and helped patients with COVID 19infection recover faster?. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/04/032904	A5 Keine RCT
147.	CTRI/2021/04/033036	A trial to compare Remdesivir sublingual tablets to Remdesivir injection in healthy adult human subjects. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/04/033036	A1 Falsche Population
148.	CTRI/2021/04/033072	Comparative pharmacokinetic exposure evaluation of two formulations of Remdesivir in healthy adult human male subjects. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/04/033072	A1 Falsche Population
149.	CTRI/2021/05/033742	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: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/05/033742	A5 Keine RCT
150.	CTRI/2021/05/033744	Study of Remdesivir metabolism in patients with COVID-19 and kidney disease. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/05/033744	A5 Keine RCT
151.	CTRI/2021/06/034344	Is Tab Ivermectin and Cap Doxycycline taken before Inj Remdesivir helping in reducing mortality in severe Covid 19 patients?. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/06/034344	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
152.	CTRI/2021/08/035346	Comparative bioavailability study between Remdesivir oral solution and Remdesivir for injection in healthy adult. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/08/035346	A1 Falsche Population
153.	CTRI/2021/08/035537	Reducing hypoxia in patients with COVID-19 using Topotecan with standard of care. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/08/035537	A5 Keine RCT
154.	CTRI/2021/11/037866	Baricitinib in hospitalized patients with COVID19 pneumonia: COVID-BAR Trial. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/11/037866	A1 Falsche Population
155.	CTRI/2021/12/038637	A Clinical Trial to study the safety and efficacy of a drug, DESREM LQTM in patients with Moderate to Severe Covid-19. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/12/038637	A1 Falsche Population
156.	CTRI/2021/12/039011	A Study to Assess the Safety and Efficacy of Remdesivir in COVID-19 infected Indian patients. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/12/039011	A1 Falsche Population
157.	CTRI/2022/02/040400	A study on the use of Systemic Steroids and its combination with Remdesivir in Hospitalized COVID-19 patients. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/02/040400	A5 Keine RCT
158.	CTRI/2022/02/040649	A Clinical Trial to study the safety and efficacy of a drug, DESREM TM in patients with Moderate to Severe Covid-19. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/02/040649	A1 Falsche Population
159.	CTRI/2022/03/041252	A clinical study to understand the effect of Remdesivir intravenous injection in hospitalized moderate to severe Covid-19 patients. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/03/041252	A5 Keine RCT
160.	EUCTR2020-000936-23-BE	Safety and efficacy of treatments of COVID-19 in hospitalized adults (Discovery). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000936-23-BE	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
161.	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: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000936-23-FR	A1 Falsche Population
162.	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: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000982-18-NO	A1 Falsche Population
163.	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: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000982-18-SE	A1 Falsche Population
164.	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: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001302-30-AT	A1 Falsche Population
165.	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: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001366-11-ES	A1 Falsche Population
166.	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: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001366-11-IE	A1 Falsche Population
167.	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: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001366-11-IT	A1 Falsche Population
168.	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: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001549-38-DE	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
169.	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: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001784-88-FI	A1 Falsche Population
170.	EUCTR2020-001803-17-GB	Phase 2/3 study of Remdesivir in patients from birth to <18 years old with COVID-19. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001803-17-GB	A5 Keine RCT
171.	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: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002060-31-CZ	A1 Falsche Population
172.	EUCTR2020-002542-16-GR	Treatment of patients with coronavirus infection with immunoglobulin. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002542-16-GR	A1 Falsche Population
173.	EUCTR2020-004928-42-HU	Clinical trail of remdesivir in Covid-19 patinets. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004928-42-HU	A5 Keine RCT
174.	IRCT20110425006280N11	The effect of pentoxifylline in the treatment of Covid-19 disease. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20110425006280N11	A1 Falsche Population
175.	IRCT20150303021315N22	Adalimumab effectiveness in COVID-19. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20150303021315N22	A1 Falsche Population
176.	IRCT20150819023685N3	Evaluation of the effectiveness of black halilah and fennel powder in clinical symptoms of patients with coronavirus. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20150819023685N3	A1 Falsche Population
177.	IRCT20151227025726N28	Evaluating the effects of remdesivir in severe COVID-19 in hospitalized patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20151227025726N28	A1 Falsche Population
178.	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: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20160516027929N8	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
179.	IRCT20171122037571N2	Remdesivir in treatment of COVID-19. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20171122037571N2	A5 Keine RCT
180.	IRCT20180209038673N6	The effect of cinnora supplement therapy in patients with severe form of COVID-19. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180209038673N6	A1 Falsche Population
181.	IRCT20180513039641N2	Determination of dandelion capsule on patient with Covid-19 virus. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180513039641N2	A1 Falsche Population
182.	IRCT20190804044429N5	Colchicine effects on treatment of COVID-19. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20190804044429N5	A1 Falsche Population
183.	IRCT20190804044429N7	Efficacy and safety of tofacitinib on clinical improvement in patients with COVID19. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20190804044429N7	A1 Falsche Population
184.	IRCT20200329046892N2	Effect of tofacitinib in COVID-19. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20200329046892N2	A1 Falsche Population
185.	IRCT20200404046937N5	Effect of remdesivir in COVID-19. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20200404046937N5	A5 Keine RCT
186.	IRCT20200405046953N1	Comparison of therapies for COVID-19. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20200405046953N1	A1 Falsche Population
187.	IRCT20200405046958N2	Evaluation of the effect of plasmapheresis in the treatment of Covid 19. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20200405046958N2	A5 Keine RCT
188.	IRCT20200409047007N2	The effect of methylene blue on acute respiratory distress syndrome in Covid-19 disease. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20200409047007N2	A1 Falsche Population
189.	IRCT20200420047147N2	Study of therapeutic effect of sitagliptin. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20200420047147N2	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
190.	IRCT20200426047212N2	Effect of Tofacitinib in treatment of Covid-19. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20200426047212N2	A1 Falsche Population
191.	IRCT20200721048159N4	Efficacy of Remdesivir in Comparison with Interferon Beta-1 a and Remdesivir in the Treatment of Covid 19. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20200721048159N4	A1 Falsche Population
192.	IRCT20200723048178N2	Intermittent CPAP in hypoxemic COVID patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20200723048178N2	A1 Falsche Population
193.	IRCT20201024049130N1	Evaluation of the efficacy of Silymarin in patients with COVID-19. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20201024049130N1	A1 Falsche Population
194.	IRCT20201024049134N4	The Efficacy of dimethyl fumarate in the treatment of patients with COVID-19. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20201024049134N4	A1 Falsche Population
195.	IRCT20201111049347N1	Effectiveness of enriched garlic extract in patients with COVID-19. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20201111049347N1	A1 Falsche Population
196.	IRCT20201227049854N1	Evaluation of the effect of silymarin on hepatotoxicity induced by Remdesivir. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20201227049854N1	A1 Falsche Population
197.	IRCT20201229049872N1	Efficacy of Colchicine in Treatment of Covid-19. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20201229049872N1	A3 Falsche Vergleichstherapie
198.	IRCT20210324050760N1	Effect of Remdesivir in treatment of COVID-19. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20210324050760N1	A5 Keine RCT
199.	IRCT20210510051248N1	Comparison of clinical course of the disease in patients with Covid-19 infection with or without antibiotics. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20210510051248N1	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
200.	IRCT20210709051824N1	Assessment of utility of Remdesivir in Patients with Acute Kidney Injury or Chronic Kidney Disease in admitted COVID-19 patients. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20210709051824N1	A1 Falsche Population
201.	IRCT20210725051981N1	Inhalation Ethanol therapy in COVID-19. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20210725051981N1	A3 Falsche Vergleichstherapie
202.	IRCT20210803052060N1	Effect of Terminalia chebula, Pistacia lentiscus and brown sugar oral combination in covid-19 treatment. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20210803052060N1	A1 Falsche Population
203.	IRCT20210901052358N2	Evaluation of the efficacy of Hydroxyurea administration on blood oxygen saturation of COVID-19 patients. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20210901052358N2	A1 Falsche Population
204.	IRCT20210901052358N4	Efficacy of Ivermectin in the treatment of COVID-19. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20210901052358N4	A1 Falsche Population
205.	IRCT20210926052586N2	Evaluation of the effect of melatonin with N-acetylcysteine in reducing liver injury caused by Remdesivir injection. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20210926052586N2	A1 Falsche Population
206.	IRCT20211017052786N1	Efficacy of Colchicine in the treatment of COVID-19. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20211017052786N1	A1 Falsche Population
207.	IRCT20220110053681N1	Effect of Sertraline in treatment of Covid-19. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20220110053681N1	A1 Falsche Population
208.	IRCT20220227054140N1	The effects of a diet based on Iranian medicine on COVID-19 patients. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20220227054140N1	A1 Falsche Population
209.	IRCT20220407054446N1	Evaluation of the efficacy and safety of Co-trimoxazole in patients with COVID-19. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20220407054446N1	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
210.	ISRCTN11970082	Effect of the drug indomethacin in the treatment of COVID-19 patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN11970082	A5 Keine RCT
211.	ISRCTN13035264	Adaptive COVID-19 treatment trial in the EU & UK. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN13035264	A1 Falsche Population
212.	ISRCTN15874265	Study to assess the safety and effectiveness of remdesivir in people with severe COVID-19. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN15874265	A3 Falsche Vergleichstherapie
213.	ISRCTN83971151	Public health emergency SOLIDARITY trial of treatments for COVID-19 infection in hospitalized patients. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN83971151	A1 Falsche Population
214.	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. 2022. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031190264	A1 Falsche Population
215.	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. 2022. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031200035	A1 Falsche Population
216.	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. 2022. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031200092	A1 Falsche Population
217.	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: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031200252	A1 Falsche Population
218.	LBCTR2020043495	An international randomised trial of additional treatments for COVID-19 in hospitalised patients who are all receiving the local standard of care. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=LBCTR2020043495	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
219.	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: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02818582	A1 Falsche Population
220.	NCT02961426	Strategic Transformation of the Market of HCV Treatments. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02961426	A1 Falsche Population
221.	NCT03511118	Pharmacokinetics and Safety of Commonly Used Drugs in Lactating Women and Breastfed Infants. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03511118	A5 Keine RCT
222.	NCT03602300	A Phase 1 Bioequivalence Study of a Test Tablet Formulation of Ravidasvir With the Reference Tablet Formulation of Ravidasvir Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03602300	A1 Falsche Population
223.	NCT03719586	Investigational Therapeutics for the Treatment of People With Ebola Virus Disease. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03719586	A1 Falsche Population
224.	NCT04252664	A Trial of Remdesivir in Adults With Mild and Moderate COVID-19. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04252664	A1 Falsche Population
225.	NCT04257656	A Trial of Remdesivir in Adults With Severe COVID-19. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04257656	A1 Falsche Population
226.	NCT04280705	Adaptive COVID-19 Treatment Trial (ACTT). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04280705	A1 Falsche Population
227.	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: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04292730	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
228.	NCT04292899	Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants With Severe Coronavirus Disease (COVID-19). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04292899	A3 Falsche Vergleichstherapie
229.	NCT04302766	Expanded Access Remdesivir (RDV; GS-5734™). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04302766	A5 Keine RCT
230.	NCT04315948	Trial of Treatments for COVID-19 in Hospitalized Adults. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04315948	A1 Falsche Population
231.	NCT04321616	The Efficacy of Different Anti-viral Drugs in COVID 19 Infected Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04321616	A1 Falsche Population
232.	NCT04323761	Expanded Access Treatment Protocol: Remdesivir (RDV; GS-5734) for the Treatment of SARS-CoV2 (CoV) Infection (COVID-19). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04323761	A5 Keine RCT
233.	NCT04345419	Remdesivir Efficacy in Coronavirus Disease. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04345419	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
234.	NCT04349410	The Fleming [FMTVDM] Directed CoVid-19 Treatment Protocol. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04349410	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
235.	NCT04351724	Austrian CoronaVirus Adaptive Clinical Trial (COVID-19). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04351724	A1 Falsche Population
236.	NCT04358523	A Study of the Relative Bioavailability of ASC18 Tablets vs Reference Tablets in Healthy Volunteers. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04358523	A1 Falsche Population
237.	NCT04365725	Multicenter, Retrospective Study of the Effects of Remdesivir in the Treatment of Severe Covid-19 Infections. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04365725	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
238.	NCT04385719	Drug-drug Interactions Between Remdesivir and Commonly Used Antiretroviral Therapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04385719	A1 Falsche Population
239.	NCT04391309	COVID-19 and Anti-CD14 Treatment Trial. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04391309	A1 Falsche Population
240.	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: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04409262	A3 Falsche Vergleichstherapie
241.	NCT04410354	Study of Merimepodib in Combination With Remdesivir in Adult Patients With Advanced COVID-19. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04410354	A1 Falsche Population
242.	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. 2022. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04431453	A5 Keine RCT
243.	NCT04480333	Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Inhaled Nanoparticle Formulation of Remdesivir (GS-5734) and NA-831. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04480333	A1 Falsche Population
244.	NCT04488081	I-SPY COVID-19 TRIAL: An Adaptive Platform Trial for Critically Ill Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04488081	A1 Falsche Population
245.	NCT04492475	Adaptive COVID-19 Treatment Trial 3 (ACTT-3). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04492475	A1 Falsche Population
246.	NCT04492501	Investigational Treatments for COVID-19 in Tertiary Care Hospital of Pakistan. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04492501	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
247.	NCT04501978	ACTIV-3: Therapeutics for Inpatients With COVID-19. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04501978	A1 Falsche Population
248.	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: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04539262	A1 Falsche Population
249.	NCT04546581	Inpatient Treatment of COVID-19 With Anti-Coronavirus Immunoglobulin (ITAC). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04546581	A1 Falsche Population
250.	NCT04560231	Remdesivir in COVID-19 Lahore General Hospital. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04560231	A5 Keine RCT
251.	NCT04570982	Clinical Protocol for Convalescent Plasma and Remdesivir Therapy in Nepal. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04570982	A5 Keine RCT
252.	NCT04582266	PK and Safety of Remdesivir for Treatment of COVID-19 in Pregnant and Non-Pregnant Women in the US. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04582266	A5 Keine RCT
253.	NCT04583956	ACTIV-5 / Big Effect Trial (BET-A) for the Treatment of COVID-19. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04583956	A1 Falsche Population
254.	NCT04583969	ACTIV-5 / Big Effect Trial (BET-B) for the Treatment of COVID-19. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04583969	A1 Falsche Population
255.	NCT04593940	Immune Modulators for Treating COVID-19. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04593940	A1 Falsche Population
256.	NCT04596839	Antiviral Activity and Safety of Remdesivir in Bangladeshi Patients With Severe Coronavirus Disease (COVID-19). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04596839	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
257.	NCT04610541	REMDesivir-HU Clinical Study and Severe Covid-19 Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04610541	A5 Keine RCT
258.	NCT04640168	Adaptive COVID-19 Treatment Trial 4 (ACTT-4). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04640168	A1 Falsche Population
259.	NCT04647669	World Health Organization (WHO) COVID-19 Solidarity Trial for COVID-19 Treatments. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04647669	A1 Falsche Population
260.	NCT04647695	IFN-beta 1b and Remdesivir for COVID19. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04647695	A1 Falsche Population
261.	NCT04678739	Efficacy and Safety of Remdesivir and Tocilizumab for the Management of Severe COVID-19: A Randomized Controlled Trial. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04678739	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
262.	NCT04713176	Efficacy and Safety of DWJ1248 With Remdesivir in Severe COVID-19 Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04713176	A1 Falsche Population
263.	NCT04727775	Antiviral Drugs on the Treatment of SARS-CoV-2. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04727775	A5 Keine RCT
264.	NCT04728880	Remdesivir in Adults With Covid-19: Mansoura University Hospital Experience. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04728880	A5 Keine RCT
265.	NCT04738045	Comparison of Remdesivir Versus Lopinavir/ Ritonavir and Remdesivir Combination in COVID-19 Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04738045	A5 Keine RCT
266.	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. 2022. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04745351	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
267.	NCT04779047	Comparative Therapeutic Efficacy and Safety of Different Antiviral and Anti Inflammatory Drugs in COVID-19 Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04779047	A1 Falsche Population
268.	NCT04832880	Factorial Randomized Trial of Remdesivir and Baricitinib Plus Dexamethasone for COVID-19 (the AMMURAVID Trial). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04832880	A1 Falsche Population
269.	NCT04843761	ACTIV-3b: Therapeutics for Severely Ill Inpatients With COVID-19. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04843761	A1 Falsche Population
270.	NCT04847622	Study to Evaluate the Clinical Outcomes in Adults With Covid-19 Who Have Been Treated With Remdesivir. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04847622	A5 Keine RCT
271.	NCT04853901	Remdesivir Efficacy In Management Of COVID-19 Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04853901	A1 Falsche Population
272.	NCT04854837	Safety of Remdesivir Treatment in COVID-19 Patients Requiring Hemodialysis. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04854837	A5 Keine RCT
273.	NCT04865237	SARS-CoV-2 Human Challenge Characterisation Study. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04865237	A5 Keine RCT
274.	NCT04871633	Effectiveness of Remdesivir in COVID-19 Patients Presenting at Mayo Hospital Lahore. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04871633	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
275.	NCT04885855	8- Versus 12-week of Sofosbuvir-ravidasvir Treatment of Chronic Hepatitis C. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04885855	A1 Falsche Population
276.	NCT04944082	Remdesivir- Ivermectin Combination Therapy in Severe Covid-19. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04944082	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
277.	NCT04970719	Baricitinib in Hospitalized Covid-19 Patients With Diabetes Mellitus. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04970719	A1 Falsche Population
278.	NCT04978259	SOLIDARITY Finland Long-COVID (Remdesivir Long-term Follow-up Study of COVID Patients). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04978259	A1 Falsche Population
279.	NCT04988035	ACTIV-5 / Big Effect Trial (BET-C) for the Treatment of COVID-19. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04988035	A1 Falsche Population
280.	NCT05024006	Public Health Emergency: SOLIDARITY TRIAL Philippines. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05024006	A1 Falsche Population
281.	NCT05041907	Finding Treatments for COVID-19: A Trial of Antiviral Pharmacodynamics in Early Symptomatic COVID-19 (PLATCOV). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05041907	A1 Falsche Population
282.	NCT05185284	Randomized Multicenter Study on the Efficacy and Safety of Favipiravir for Parenteral Administration Compared to Standard of Care in Hospitalized Patients With COVID-19. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05185284	A1 Falsche Population
283.	NCT05226533	Clinical Trials to Assess Safety and Efficacy of DWRX2003 Combination With Remdesivir in Moderate to Severe COVID-19 Patients. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05226533	A1 Falsche Population
284.	NCT05239988	Observational Study in COVID-19 Patients Treated With Remdesivir. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05239988	A5 Keine RCT
285.	NCT05502081	Clinical Study to Compare Efficacy and Safety of Casirivimab and Imdevimab Combination, Remdesivir and Favipiravir in Hospitalized COVID-19 Patients. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05502081	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
286.	PER-031-21	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 of Moderate COVID-19 Infection. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-031-21	A1 Falsche Population
287.	PER-101-20	RANDOMIZED MASTER PROTOCOL FOR IMMUNE MODULATORS FOR TREATING COVID-19. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-101-20	A1 Falsche Population
288.	TCTR20211109004	Retrospective Study of Clinical Effectiveness of Remdesivir in the Treatment of Moderate to Severe and critical Covid-19 Infections. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 29.08.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20211109004	A5 Keine RCT

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-75 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 4-75 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-75 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GS5823

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>Primäre Ziele</u></p> <p>Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Remdesivir (RDV) bei Patienten mit laborbestätigtem COVID-19 im Alter von 0 Tagen bis <18 Jahren</p> <p>Bewertung der Pharmakokinetik (PK) von RDV bei Patienten mit laborbestätigtem COVID-19 im Alter von 0 Tagen bis <18 Jahren</p> <p><u>Sekundäre Ziele</u></p> <p>Bewertung der Wirksamkeit von RDV bei Patienten mit laborbestätigtem COVID-19 im Alter von 0 Tagen bis <18 Jahren</p> <p>Bestimmung der antiviralen Aktivität von RDV bei Patienten mit laborbestätigtem COVID-19 im Alter von 0 Tagen bis <18 Jahren</p> <p>Änderung gegenüber dem Ausgangswert bei der Oxygenierung</p> <p>Änderung gegenüber dem Ausgangswert bei der Verwendung von mechanischer Beatmung oder extrakorporaler Membranoxygenierung</p> <p>Bewertung der klinischen Verbesserung anhand der PEWS-Skala bei Patienten mit laborbestätigtem COVID-19 im Alter von 0 Tagen bis < 18 Jahren</p> <p>Bestimmung der Exposition gegenüber Sulfobutylether-β-Cyclodextrin-Natrium (wenn möglich)</p> <p>Bereitstellung von Daten zur Verwendung von anderen Medikamenten als RDV zur Behandlung von COVID-19</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase II/III, offen, einarmig

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 1 vom 18. Juni 2020:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausschlusskriterien für positiven Schwangerschaftstest beim Screening nur für Frauen im gebärfähigen Alter hinzugefügt • Aktualisierte SARS-CoV-2-PCR-Tests, um Nasen- und oropharyngeale Probe (kombiniert) einzuschließen • Hinzufügen von zusätzlichen verbotenen Medikamenten • Hinzufügen der Verütungspflicht für Studienteilnehmerinnen • Hinzufügen einer optionalen 1- bis 2-ml-Blutentnahme für zukünftige Forschung und aktualisierte Blutvolumentabellen <p>Amendment 2 vom 22. September 2020</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhöhung der Anzahl der geplanten Zentren • Hinzufügen der explorativen Kohorte 8 • Aktualisierte Studienbegründung basierend auf den neuesten Erkenntnissen • Aktualisierung der Ausschlusskriterien • Aktualisierte Studienabbruchkriterien • Aktualisierung der Nutzen-Risiko-Bewertung • Toxizitätsmanagement hinzugefügt <p>Amendment 3 vom 16. Februar 2021</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierte Studienbegründung basierend auf den neuesten Erkenntnissen • Aktualisierte zusätzliche klinische Erfahrungen mit RDV • Aktualisierte integrierte Sicherheitsergebnisse aus klinischen Studien • Aktualisierte Nutzen-Risiko-Bewertung • Aktualisierte Rückgabe oder Entsorgung von Prüfpräparaten • Aktualisierter routinemäßiger Gerinnungstest für die Kohorten 5, 6 und 7
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, die Zustimmung zu erteilen, oder ein Elternteil oder Erziehungsberechtigter, der bereit und in der Lage ist, vor der Durchführung des Studienverfahrens eine schriftliche Einverständniserklärung abzugeben (Patienten <18 Jahre alt, sofern lokal und national zugelassen) • Patienten im Alter <18 Jahre, die eines der folgenden Gewichtskriterien erfüllen (sofern nach lokalem Recht zulässig und national und vom zuständigen

Itema	Charakteristikum	Studieninformation																											
		<p>institutionellen Prüfungsausschuss oder unabhängigen Ethikausschuss genehmigt)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Kohorte 1: ≥ 12 Jahre bis < 18 Jahre und Gewicht beim Screening ≥ 40 kg ○ Kohorten 2-4: ≥ 28 Tage bis < 18 Jahre und Gewicht ≥ 3 kg bis < 40 kg ○ Kohorte 5: ≥ 14 Tage bis < 28 Tage alt, Gestationsalter > 37 Wochen und Gewicht $\geq 2,5$ kg ○ Kohorte 6: 0 Tage bis < 14 Tage alt, Gestationsalter > 37 Wochen und Geburtsgewicht $\geq 2,5$ kg ○ Kohorte 7: 0 Tage bis < 56 Tage alt, Gestationsalter ≤ 37 Wochen und Geburtsgewicht $\geq 1,5$ kg ○ Kohorte 8: < 12 Jahre und Gewicht ≥ 40 kg <ul style="list-style-type: none"> ● SARS-CoV-2-Infektion durch PCR-Test bestätigt ● Hospitalisiert und benötigt medizinische Versorgung wegen COVID-19 <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Gleichzeitige Behandlung mit anderen Wirkstoffen mit tatsächlicher oder möglicher direkter antiviraler Aktivität gegen SARS-CoV-2 < 24 Stunden vor der Verabreichung des Studienmedikaments ● ALT oder AST > 5 x ULN ● eGFR < 30 ml/min unter Verwendung der Schwartz-Formel für Patienten ≥ 1 Jahr ● Kreatinin oberhalb der Schwellenwerte in der nachstehenden Tabelle für ein Alter von < 1 Jahr <table border="1" data-bbox="754 1330 1353 1998"> <thead> <tr> <th>Gestationsalter</th> <th>Chronologisches Alter</th> <th>Kreatinin-Cutoff-Wert in mg/dL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>24-27 Wochen</td> <td>0-28 Tage</td> <td>$\geq 1,6$</td> </tr> <tr> <td>28-29 Wochen</td> <td>0-14 Tage</td> <td>$\geq 1,1$</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">30-32 Wochen</td> <td>0-7 Tage</td> <td>$\geq 1,0$</td> </tr> <tr> <td>≥ 7 Tage bis zu 1 Monat</td> <td>$\geq 0,8$</td> </tr> <tr> <td>$\geq 1-2$ Monate</td> <td>$\geq 0,6$</td> </tr> <tr> <td>≥ 2 Monate bis zu < 1 Jahr</td> <td>$\geq 0,5$</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">≥ 32 Wochen</td> <td>0-2 Tage</td> <td>$\geq 1,0$</td> </tr> <tr> <td>$\geq 2-7$ Tage</td> <td>$\geq 0,8$</td> </tr> <tr> <td>≥ 7 Tage bis zu 2 Monate</td> <td>$\geq 0,6$</td> </tr> <tr> <td>≥ 2 Monate bis zu < 1 Jahr</td> <td>$\geq 0,5$</td> </tr> </tbody> </table>	Gestationsalter	Chronologisches Alter	Kreatinin-Cutoff-Wert in mg/dL	24-27 Wochen	0-28 Tage	$\geq 1,6$	28-29 Wochen	0-14 Tage	$\geq 1,1$	30-32 Wochen	0-7 Tage	$\geq 1,0$	≥ 7 Tage bis zu 1 Monat	$\geq 0,8$	$\geq 1-2$ Monate	$\geq 0,6$	≥ 2 Monate bis zu < 1 Jahr	$\geq 0,5$	≥ 32 Wochen	0-2 Tage	$\geq 1,0$	$\geq 2-7$ Tage	$\geq 0,8$	≥ 7 Tage bis zu 2 Monate	$\geq 0,6$	≥ 2 Monate bis zu < 1 Jahr	$\geq 0,5$
Gestationsalter	Chronologisches Alter	Kreatinin-Cutoff-Wert in mg/dL																											
24-27 Wochen	0-28 Tage	$\geq 1,6$																											
28-29 Wochen	0-14 Tage	$\geq 1,1$																											
30-32 Wochen	0-7 Tage	$\geq 1,0$																											
	≥ 7 Tage bis zu 1 Monat	$\geq 0,8$																											
	$\geq 1-2$ Monate	$\geq 0,6$																											
	≥ 2 Monate bis zu < 1 Jahr	$\geq 0,5$																											
≥ 32 Wochen	0-2 Tage	$\geq 1,0$																											
	$\geq 2-7$ Tage	$\geq 0,8$																											
	≥ 7 Tage bis zu 2 Monate	$\geq 0,6$																											
	≥ 2 Monate bis zu < 1 Jahr	$\geq 0,5$																											

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Wenn <28 Tage alt, jede größere angeborene Nierenanomalie • Wenn <24 Stunden alt, Apgar-Score <5 nach 10 Minuten • Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber dem Studienmedikament, den Metaboliten oder dem Formulierungshilfsstoff • Positiver Schwangerschaftstest beim Screening nur für Frauen im gebärfähigen Alter • Bei Nierenersatztherapien (intermittierende Hämodialyse, Peritonealdialyse und kontinuierliche Nierenersatztherapie)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	19 Studienzentren in Italien (1), Spanien (2), Großbritannien (1) und USA (15)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<ul style="list-style-type: none"> • Kohorte 1: An Tag 1 i.v. RDV 200 mg, gefolgt von i.v. RDV 100 mg täglich bis zu 10 Tage • Kohorten 2-5: An Tag 1 i.v. RDV 5 mg/kg, gefolgt von i.v. RDV 2,5 mg/kg täglich bis zu 10 Tage • Kohorten 6-7: RDV in einer bestimmten Dosis einmal täglich bis zu 10 Tage • Kohorte 8: An Tag 1 i.v. RDV 200 mg, gefolgt von i.v. RDV 100 mg täglich bis zu 10 Tage
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><u>Primäre Zielkriterien</u></p> <p>Der Anteil der Patienten mit behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen</p> <p>Der Anteil der Patienten mit behandlungsbedingten abgestuften Laboranomalien</p> <p>PK bestimmt durch Plasmakonzentrationen von RDV und Metaboliten</p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien</u></p> <p>Klinische Verbesserung basierend auf der Bewertung anhand der 7-Punkte-Ordinalskala</p> <p>Zeit (Tage) bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus</p> <p>Tage bis zum ersten bestätigten negativen Ergebnis der Polymerase-Kettenreaktion (PCR), wobei bestätigt als 2 aufeinanderfolgende negative PCR-Ergebnisse definiert ist</p> <p>Veränderung der SARS-CoV-2-Viruslast gegenüber dem Ausgangswert bis Tag 10 oder bis zum ersten bestätigten negativen PCR-Ergebnis (je nachdem, was zuerst eintritt)</p> <p>Sauerstoffverbrauch und Beatmungsmodalität und -einstellungen</p> <p>Klinische Verbesserung basierend auf der Bewertung mit der PEWS-Skala Bilirubinkonzentration bei <14 Tage alten Patienten</p>

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
		Plasmakonzentrationen von Sulfobutylether-beta-Cyclodextrin (wo möglich) Der Anteil der Patienten mit gleichzeitiger Anwendung anderer Medikamente als RDV zur Behandlung von COVID-19
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Zwölf Patienten für jede Kohorte in den Kohorten 1 bis 4 waren für die Aufnahme in diese Studie vorgesehen. Die PK-Daten von 12 Patienten aus jeder Kohorte in den Kohorten 1 bis 4 lieferten für jede Kohorte eine Power von mehr als 99 %. Es wurden zwei einseitige Tests verwendet, die jeweils auf einem Alpha-Niveau von 0,05 durchgeführt wurden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Zwischenanalyse wurde durchgeführt, sobald etwa 50 % der Patienten (0 Tage bis < 18 Jahre) ihren Besuch an Tag 10 erreichten oder entlassen wurden, je nachdem, was zuerst eintrat. Die Ergebnisse der Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten wurde überprüft und es wurde festgestellt, dass die Studie ohne Änderungen fortgesetzt werden konnte.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend
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	Nicht zutreffend
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?	Nicht zutreffend
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen,	a) Nein b) Nein c) Nein

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
	die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Populationen</u></p> <p>FAS: Das primäre Analyseset für die Wirksamkeitsanalyse ist als Full Analysis Set (FAS) definiert, das alle Probanden umfasst, die (a) in die Studie aufgenommen sind und (b) mindestens 1 Dosis des Studienmedikaments erhalten haben.</p> <p>Safety-Analyse-Set: Das primäre Analyseset für Sicherheitsanalysen ist als Safety-Analyse-Set definiert, das alle Probanden umfasst, die (a) in die Studie aufgenommen sind und (b) mindestens 1 Dosis des Studienmedikaments erhalten haben.</p> <p>Pharmakokinetisches Analyse-Set: Das RDV-PK-Analyseset umfasst alle Probanden, die eingeschrieben sind und mindestens 1 Dosis RDV erhalten haben und für die PK-Konzentrationen von RDV verfügbar sind. Das PK-Analyseset Metaboliten (GS-441524 und GS-704277) umfasst alle Probanden, die eingeschrieben sind und mindestens 1 Dosis RDV erhalten haben und für die PK-Konzentrationen von Metaboliten (Analyten) verfügbar sind.</p> <p><u>Sicherheitsanalysen</u></p> <p>Ein primärer Endpunkt der Studie war der Anteil der Patienten mit behandlungsbedingten UE. Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten, bei denen mindestens 1 UE auftrat, wurden für jede Kohorte und insgesamt nach (SOC), Oberbegriff und (PT) zusammengefasst.</p> <p>Zusammenfassungen der unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT wurden basierend auf dem Safety-Analyse-Set bereitgestellt. Unerwünschte Ereignisse wurden nach Kohorte und insgesamt zusammengefasst und nach Patienten aufgelistet.</p> <p>Zusammenfassungen der UE nach Schweregrad, Prüfarztbeurteilung des Zusammenhangs mit dem Studienmedikament, Schweregrad, Abbrüchen aufgrund von UE und behandlungsbedingten Todesfällen wurden ebenfalls bereitgestellt. Alle UE wurden nach Patienten aufgelistet.</p> <p>Ein primärer Endpunkt der Studie war der Anteil der Patienten mit behandlungsbedingten abgestuften Laboranomalien. Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten mit abgestuften Laboranomalien wurden nach Labortest und Kohorte zusammengefasst, wobei die</p>

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patienten nach dem schwersten Grad der Anomalie nach dem Ausgangswert für einen bestimmten Labortest kategorisiert wurden.</p> <p>Die während der Studie gesammelten Labordaten wurden unter Verwendung quantitativer und qualitativer Methoden analysiert und zusammengefasst und nach Patienten aufgelistet. Zusammenfassungen von Labordaten wurden für das Safety-Analyse-Set bereitgestellt. Für numerische Laborergebnisse wurden deskriptive Statistiken nach Kohorte und insgesamt bereitgestellt.</p> <p>Direkt- und Gesamtbilirubinkonzentrationen wurden nach Kohorte und insgesamt bei Patienten im Alter von ≥ 14 Tagen zusammengefasst und nach Patienten für Patienten im Alter von < 14 Tagen und ≥ 14 Tagen aufgelistet.</p> <p>Der Anteil der Patienten mit gleichzeitiger Anwendung anderer Medikamente als RDV zur Behandlung von COVID-19 war ein sekundärer Endpunkt. Alle Medikamente wurden mit dem Drug Dictionary Version BMAR21 der Weltgesundheitsorganisation kodiert. Begleitmedikationen, die nicht zur Behandlung von COVID-19 verwendet werden, und Begleitmedikationen, die nicht zur Behandlung von COVID-19 verwendet werden, wurden nach Kohorte und insgesamt für die Patienten des Safety-Analyse-Sets zusammengefasst. Andere vorherige und begleitende Medikamente als diese, die zur Behandlung von COVID-19 verwendet wurden, wurden von den Patienten aufgelistet.</p> <p>Deskriptive Statistiken wurden nach Kohorte für Körpergewicht und Vitalfunktionen bereitgestellt.</p> <p><u>Wirksamkeitsanalysen</u></p> <p>Es waren keine formalen statistischen Tests geplant.</p> <p>Ein sekundärer Wirksamkeitsendpunkt war der anhand einer 7-Punkte-Ordinalskala bewertete klinische Zustand, der durch Kombinieren des verfügbaren Todesfalls, der Entlassung aus dem Krankenhaus und der vom Standort gemeldeten Bewertung der Ordinalskala abgeleitet wurde, wobei der Tod die lebendige Entlassung ersetzte und die lebendige Entlassung den vom Standort gemeldeten Ordinalskalenwert ersetzte. Weitere sekundäre Endpunkte waren klinische Verbesserung basierend auf der Bewertung anhand der 7-Punkte-Ordinalskala, klinische Verbesserung basierend auf der Bewertung anhand der PEWS-Skala, Zeit (Tage) bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus, Sauerstoffverbrauch und Beatmungsmodalität und -einstellungen, Tage bis zum ersten bestätigten negativen PCR-Ergebnis, SARS-CoV-2-Ergebnisse und Veränderung der SARS-CoV-2-Viruslast gegenüber dem Ausgangswert bis Tag 10 oder bis zum ersten bestätigten negativen PCR-Ergebnis. Jeder dieser</p>

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Endpunkte wurde unter Verwendung deskriptiver Statistiken für jede Kohorte zusammengefasst.</p> <p><u>Pharmakokinetische Analyse</u></p> <p>Der primäre Endpunkt war die PK von RDV und seinen Metaboliten. Einzelne Konzentrationen von RDV und seinen Metaboliten nach Probenahmedauer wurden aufgelistet. Pharmakokinetische Parameter aus der Populations-PK-Modellierung von RDV und Metaboliten wurden aufgelistet und zusammengefasst. Als sekundärer Endpunkt sollten (wo möglich) die Plasmakonzentrationen von Sulfbutylether-beta-Cyclodextrin analysiert werden.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht zutreffend
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	Nicht zutreffend
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	<p>Screening erster Patient: 21. Juli 2020</p> <p>Letzte Beobachtung des letzten Patienten für diesen Bericht: 24. Mai 2021</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Laufend
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>ALT=Alanin-Aminotransferase, AST=Aspartat-Aminotransferase, CONSORT=Consolidated Standards of Reporting Trials, CoV=Coronavirus, COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, eGFR=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, FAS=Full-Analysis-Set, i.v.=Intravenös, PCR=Polymerase-Kettenreaktion, PEWS=Paediatric Early Warning System, PK=Pharmakokinetik, PT=Preferred Term, RDV=Remdesivir, SARS=Severe Acute Respiratory Syndrome, SOC=System Organ Class, UE=Unerwünschtes Ereignis, ULN=Oberer Normwert, USA=Vereinigte Staaten von Amerika</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

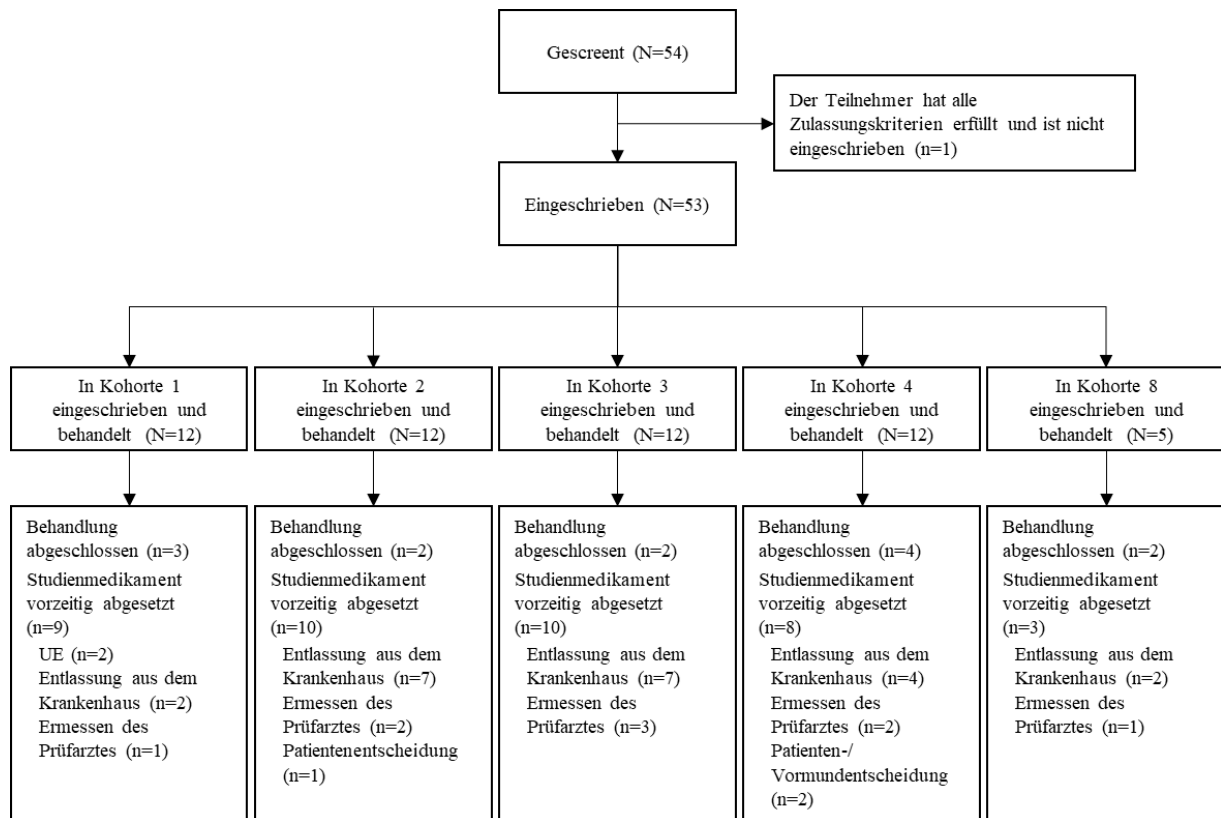


Abbildung 6: (Anhang): Flow-Chart der Studie GS5823

N=Anzahl der Patienten in der Analyse; n=Anzahl der Patienten in der Kategorie; UE=Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-76 (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 präexistierenden 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 von 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 x 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 Verum-Arms 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: 6. 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.

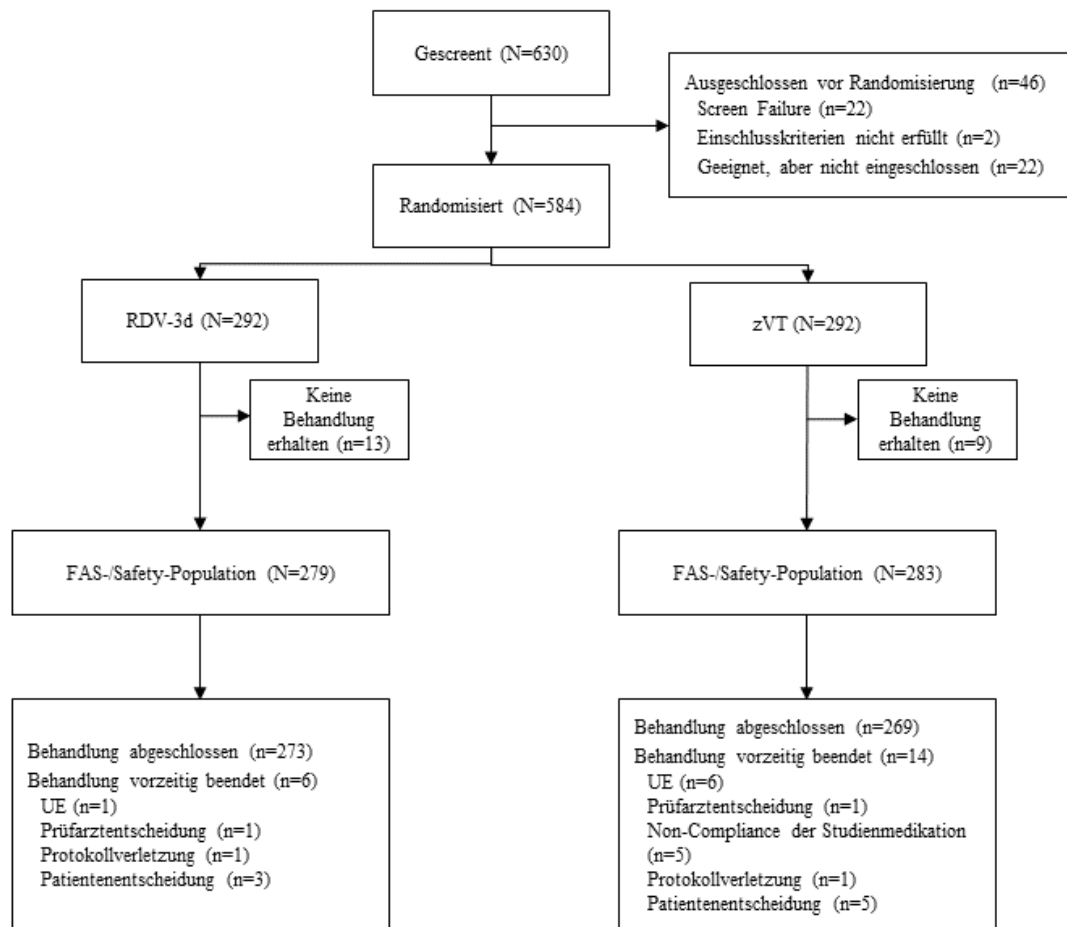


Abbildung 7 (Anhang): Flow-Chart der Studie GS9012

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 4-77 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GS5823

Studie: GS5823 _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie GS5823	

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

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:

Es handelt sich um eine nicht-vergleichende Studie.

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:
Es handelt sich um eine nicht-vergleichende Studie.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine nicht-vergleichende Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine nicht-vergleichende Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Klinischer Status basierend auf der 7-Punkte-Ordinalskala****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht-vergleichende Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet, allerdings ist eine Beeinflussbarkeit des Ergebnisses durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit bei diesem Endpunkt unwahrscheinlich, da die Skala festen Kriterien folgt. 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, sodass das Verzerrungspotenzial niedrig eingestuft wird.

Endpunkt: Klinischer Status basierend auf der PEWS-Skala**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine nicht-vergleichende Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet, allerdings ist eine Beeinflussbarkeit des Ergebnisses durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit bei diesem Endpunkt unwahrscheinlich, da die Skala festen Kriterien folgt. 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, sodass das Verzerrungspotenzial niedrig eingestuft wird.

Endpunkt: Hospitalisierung**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine nicht-vergleichende Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Sauerstoffbedarf und Beatmungsstatus**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine nicht-vergleichende Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet, allerdings ist eine Beeinflussbarkeit des Ergebnisses durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit bei diesem Endpunkt unwahrscheinlich, da die Gabe von Sauerstoff festen, klinischen Kriterien folgt. 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, sodass das Verzerrungspotenzial niedrig eingestuft wird.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine nicht-vergleichende Studie.

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 Operationalisierung des Endpunkts erfolgte standardisiert gemäß GCP. Insbesondere für SUE ist aufgrund der mit diesen Ereignissen verbundenen objektiven Kriterien nicht von einer relevanten Verzerrung durch das offene Studiendesign auszugehen (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2016).

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle in die Studie eingeschlossenen Patienten bei der Analyse der UE berücksichtigt wurden. Des Weiteren gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die den Endpunkt UE verzerren könnten.

Bei der betrachteten Studie handelt es sich um eine nicht-randomisierte Studie ohne Kontrollarm, weshalb das Verzerrungspotenzial gemäß Dossiervorlage für alle Endpunkte der Studie als hoch einzustufen ist. Diese Vorgabe ist jedoch in diesem Fall für den Endpunkt UE nicht zutreffend, da die Erhebung der UE standardisierten und weithin anerkannten Kriterien folgt und auch über Studien hinweg als Vergleich der Sicherheit von antiviralen Substanzen dienen kann. Somit wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt niedrig eingeschätzt.

Tabelle 4-78 (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 Prüfarzte 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 Prüfarzte 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: Hospitalisierung**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: Sauerstoffbedarf und Beatmungsstatus**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:
