

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Remdesivir (Veklury®)

Gilead Sciences GmbH

Modul 4A

*Zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019
(COVID-19) bei pädiatrischen Patienten (im Alter von
 ≥ 4 Wochen und einem Körpergewicht von ≥ 3 kg bis
<40 kg)*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	6
Abkürzungsverzeichnis.....	7
4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....	8
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	9
4.2 Methodik.....	13
4.2.1 Fragestellung.....	13
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	16
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	18
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	18
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	18
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	19
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	21
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	22
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	22
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	24
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	24
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	24
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	25
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	27
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	27
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	28
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	31
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	31
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	31
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	31
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	34
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	37
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	37
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	38
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	39
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	39
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	41
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	42
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	42
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	47
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT.....	49

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	50
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	50
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	50
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	50
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	51
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	51
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	53
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT	53
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	53
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	54
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	54
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	55
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	55
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	56
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	56
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	57
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	57
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	57
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	58
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	58
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	59
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	59
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	59
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	59
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	59
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	61
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	61
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	61
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	61
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	62
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	62
4.6	Referenzliste.....	63
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		65
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		69
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		71
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		72
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		119

Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 122

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 und ≥ 3 kg bis < 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.....	17
Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	32
Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	33
Tabelle 4-4: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	37
Tabelle 4-5: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	38
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	39
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	40
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	41
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	41
Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	42
Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	42
Tabelle 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	46
Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	46
Tabelle 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
Tabelle 4-15: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	48
Tabelle 4-16: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	49
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	51
Tabelle 4-18: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	51
Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	52
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	52

Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	52
Tabelle 4-22: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	54
Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	55
Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	55
Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	56
Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	58
Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	58
Tabelle 4-28: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	61
Tabelle 4-29: (Anhang): Ovid: Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis heute: 8. Mai 2025.....	66
Tabelle 4-30 (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: 8. Mai 2025	67
Tabelle 4-31 (Anhang): Ovid: Suchstrategie Cochrane 1991 bis heute: 8. Mai 2025	68
Tabelle 4-32: (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM bei pädiatrischen Patienten (≥ 4 Wochen und ≥ 3 kg bis < 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln	72
Tabelle 4-33: (Anhang): Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM bei pädiatrischen Patienten (≥ 4 Wochen und ≥ 3 kg bis < 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln	72
Tabelle 4-34 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> ...	120
Tabelle 4-35 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>.....	123

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	35
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zbAM bei pädiatrischen Patienten (≥ 4 Wochen und ≥ 3 kg bis < 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln	36
Abbildung 3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	47

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem (früher: AMIS)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus-Krankheit (Coronavirus Disease) 2019
CRF	Case Report Form
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
FLU-PRO	Influenza Patient-Reported Outcome
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
i.v.	Intravenös
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
PK	Pharmakokinetik
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RDV	Remdesivir
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
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 Fragestellung, die im vorliegenden Dossier untersucht wird, ergibt sich aus der Erweiterung der Zulassung von RDV auf:

- Pädiatrische Patienten (im Alter von mindestens 4 Wochen und mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg bis unter 40 kg¹), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19)-Verlauf zu entwickeln

Ambulant² 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 Maßgabe“ vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegt³. 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

¹ RDV bei Erwachsenen und bei pädiatrischen Patienten (im Alter bis <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, wurde nach der am 20. Dezember 2021 und am 16. September 2022 erfolgten Zulassungserweiterung im Rahmen des AMNOG-Prozesses bereits bewertet (Vorgangsnummern 2022-01-15-D-789 und 2022-10-15-D-887), so dass die in diesem Anwendungsgebiet neue und damit bewertungsrelevante Population ausschließlich die pädiatrische Population im Alter von mindestens 4 Wochen und mit einem Körpergewicht von $\geq 1,5$ kg bis <40 kg umfasst.

² Ungeachtet der durch die arzneimittelrechtliche Zulassung nicht ausgeschlossenen Möglichkeit einer ambulanten Therapie wird davon ausgegangen, dass RDV im deutschen Versorgungskontext nach wie vor 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.

³ 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 sinngeleiche Formulierung „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ ersetzt wurde, wird die schlussendlich im Beschluss gewählte Formulierung hier zugrunde gelegt.

abbilden. Diese Endpunkte umfassen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit.

Datenquellen

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

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

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

- Population: Pädiatrische Patienten (im Alter von ≥ 4 Wochen und mit einem Körpergewicht von ≥ 3 kg bis < 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln
- Intervention: Einmalige Initialdosis von RDV 5 mg/kg intravenös (i.v.) an Tag 1, gefolgt von RDV 2,5 mg/kg i.v. einmal täglich an den Tagen 2 und 3
- 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

Da zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung keine nutzenbewertungsrelevanten Studien zu RDV bei pädiatrischen Patienten (im Alter von ≥ 4 Wochen und mit einem Körpergewicht von ≥ 3 kg bis < 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, vorliegen, wird in Abschnitt 4.1 auf die Beschreibung der Methodik zur Bewertung der Aussagekraft verzichtet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Da zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung keine nutzenbewertungsrelevanten Studien zu RDV bei pädiatrischen Patienten (im Alter von ≥ 4 Wochen und mit einem Körpergewicht von ≥ 3 kg bis < 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, vorliegen, werden entsprechend keine Ergebnisse zum Nutzen oder Zusatznutzen von RDV präsentiert.

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. Für die im vorliegenden Anwendungsgebiet relevante Population der pädiatrischen Patienten (im Alter von ≥ 4 Wochen und mit einem Körpergewicht von ≥ 3 kg bis < 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, existieren keine zugelassenen und verfügbaren Therapien (Modul 3A, Abschnitt 3.1).

In dem abgeschlossenen Verfahren zu RDV wurde 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. Für pädiatrische Patienten (im Alter bis < 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg) im entsprechenden Anwendungsgebiet ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Auf Basis der grundsätzlichen Vergleichbarkeit des Erkrankungsbildes sowie der zugrundeliegenden identischen viralen Ursache in den vorliegenden Anwendungsgebieten ist davon auszugehen, dass für die EMA die Übertragbarkeit der Daten von erwachsenen Patienten aus vergleichenden Studien auf die Population der Jugendlichen und Kinder gegeben ist, was sich in den jeweiligen pädiatrischen Zulassungen widerspiegelt. Auch hinsichtlich der Sicherheit bestehen hierbei nicht zuletzt aufgrund der adäquaten, körperlsgewichtsangepassten Dosierung bei Patienten < 40 kg keine Bedenken für einen Einsatz von RDV bei pädiatrischen Patienten. Zusammengefasst ist RDV eine hochrelevante, nicht nur gut wirksame, sondern auch insgesamt gut verträgliche Therapieoption der bis dato sehr begrenzten Behandlungsmöglichkeiten bei pädiatrischen Patienten, dies insbesondere auch vor dem Hintergrund der Varianten-unabhängigen antiviralen Aktivität von RDV.

Entsprechend ist von einem großen klinischen Nutzen auszugehen, allerdings liegen generell nur wenige klinische und zudem auch keine nutzenbewertungsrelevanten Daten zur Bewertung von RDV in der hier relevanten pädiatrischen Population vor. Somit wird aus formalen Gründen **kein Zusatznutzen** abgeleitet.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von RDV im Vergleich zur zVT. Gemäß Zulassung wird RDV angewendet zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten (im Alter von ≥ 4 Wochen und mit einem Körpergewicht von ≥ 3 kg):

- Mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow-Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn)
- Die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln [1].

Die Fragestellung, die im vorliegenden Dossier untersucht wird, ergibt sich aus der Erweiterung der Zulassung von RDV auf:

- Pädiatrische Patienten (im Alter von ≥ 4 Wochen und mit einem Körpergewicht von ≥ 3 kg bis < 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.

Ambulant² 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 Zulassung⁴ für das Anwendungsgebiet zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von ≥ 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 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. Eine zweite Erweiterung des Anwendungsgebiets auf pädiatrische Patienten (im Alter von ≥ 4 Wochen und mit einem Körpergewicht von ≥ 3 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow-Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn) und auf pädiatrische Patienten (mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID 19-Verlauf zu entwickeln, erfolgte am 16. September 2022.

Der patientenrelevante Zusatznutzen für die Population der Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von ≥ 12 bis < 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 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 [3, 4]. Für die Population der pädiatrischen Patienten (im Alter von ≥ 4 Wochen und mit einem Körpergewicht von ≥ 3 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow-Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn) und der pädiatrischen Patienten (mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, wurde mit Beschluss vom 6. April 2023 jeweils kein Zusatznutzen festgestellt, da in diesen Populationen keine nutzenbewertungsrelevanten Daten vorlagen [5, 6].

Patientenpopulation

Gemäß der aktuellen Zulassungserweiterung umfasst das vorliegende Dossier die folgende relevante Patientenpopulation: Pädiatrische Patienten (im Alter von ≥ 4 Wochen und mit einem

⁴ Am 8. August 2022 hat die EMA die bedingte Zulassung von RDV in eine reguläre umgewandelt [2].

Körpergewicht von ≥ 3 kg bis < 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist das Nukleotid-Analogon RDV.

Dosierung:

- Einmalige Initialdosis von RDV 5 mg/kg i.v. an Tag 1, gefolgt von RDV 2,5 mg/kg i.v. einmal täglich an den Tagen 2 und 3

Behandlungsdauer:

Die Behandlungsdauer soll insgesamt 3 Tage betragen.

Vergleichstherapie

Im Beratungsgespräch am 12. August 2020 (Beratungsanforderung 2020-B-180) wurde als zVT für die Behandlung von Patienten mit einer Pneumonie und Sauerstoffbedarf die „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ vom G-BA festgelegt³. Als Therapie nach ärztlicher Maßgabe wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte Behandlung von Patienten mit COVID-19 gewährleistet [7]. In den Verfahren zu RDV bei Erwachsenen und bei pädiatrischen Patienten (im Alter bis < 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 (Vorgangsnummern 2022-01-15-D-789 und 2022-10-15-D-887), wurde diese zVT ebenfalls herangezogen [4, 5], desgleichen in dem Verfahren zu RDV bei pädiatrischen Patienten (im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 3 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow-Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn) (Vorgangsnummer 2022-10-15-D-879) [6]. Auch in den Verfahren zu Casirivimab/Imdevimab (Vorgangsnummer 2022-04-15-D-810), Sotrovimab (Vorgangsnummer 2022-05-15-D-817), Nirmatrelvir/Ritonavir (Vorgangsnummer 2022-07-01-D-835) und Tixagevimab/Cilgavimab (Vorgangsnummer 2022-10-15-D-881) war die zVT identisch.

Für die Behandlung von COVID-19 liegen bis jetzt bei pädiatrischen Patienten (im Alter von ≥ 4 Wochen und mit einem Körpergewicht von ≥ 3 kg bis < 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, keine zugelassenen und verfügbaren antiviralen Therapien vor (Modul 3A, Abschnitt 3.1).

Monoklonale Antikörper haben eine variantenspezifische Wirkung und aufgrund der nicht ausreichenden Wirksamkeit gegen zirkulierende Omikron-Varianten gilt keiner der derzeit zugelassenen monoklonalen Antikörper als klinisch ausreichend wirksam [8]. Auch vor diesem Hintergrund sind Virostatika wie RDV zu bevorzugen [9].

Im Hinblick auf die Substanzen, die sich in verschiedenen Stadien der Forschung befinden, lautet die Empfehlung, dass COVID-19-Patienten mit diesen Substanzen nicht oder nur im

Rahmen klinischer Studien behandelt werden sollten [9]. Die Therapie richtet sich nach der Schwere der Erkrankung, wobei supportiven Maßnahmen bei jedem Verlauf eine hohe Bedeutung zukommt. 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) [9]. Die Behandlung von Kindern und Jugendlichen soll weiterhin vorzugsweise im Rahmen von klinischen Studien erfolgen [10].

Zusammenfassend ist daher entsprechend der aktuellen Situation für RDV als zVT für die Behandlung von COVID-19 bei pädiatrischen Patienten auch weiterhin 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 und ≥ 3 kg bis < 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 von ≥ 4 Wochen und mit einem Körpergewicht von ≥ 3 kg und < 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	• 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 (im Alter von < 4 Wochen oder < 3 kg oder ≥ 40 kg)	1
Intervention	RDV mit einer Behandlungsdauer von drei Tagen: Einmalige Initialdosis von RDV 5 mg/kg i.v. an Tag 1, gefolgt von RDV 2,5 mg/kg i.v. einmal täglich	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: • Mortalität • Klinischer Status • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • UE	4	Keiner der genannten patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet	4
Studientyp	RCT	5	Andere Studientypen	5
Studiendauer ^a	≥ 3 Tage	6	< 3 Tage	6

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisse aus Studienregistern oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	7	- 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, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie				

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 (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.

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

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

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 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. Für nicht-randomisierte Interventionsstudien wird das Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design (TREND)-Statement zur Beschreibung des Designs und der Methodik herangezogen.

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

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.

Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

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

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

Patientencharakteristika

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.

Patientenrelevante Endpunkte

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

- Mortalität
- Morbidität
 - Klinischer Status
 - Hospitalisierung
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand patientenrelevanter Fragebögen
- UE

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁹ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet¹⁰ werden.

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

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

⁹ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

¹⁰ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

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

Entfällt, da keine Meta-Analyse durchgeführt wird.

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 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.

Entfällt, da keine Subgruppenanalysen durchgeführt werden.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen¹². Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹³ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung 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

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.

Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹⁶.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{17, 18, 19}

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *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).*

¹⁶ Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁷ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

¹⁸ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

¹⁹ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Art 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 4-2: 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
GS-US-540-5774	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 Standard of Care <u>Part B:</u> 5 oder 10 Tage RDV
GS-US-540-5773	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)	<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
GS-US-540-5912	Nein	Ja	Abgebrochen	<u>Studiendauer:</u> Bis zu 60 Tage <u>Datenschnitte:</u> 29. Juni 2022 (PK-Daten) 28. Juli 2022 (CRF- und Lab-Daten)	5 Tage RDV 5 Tage Placebo

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
GS-US-540-9012	Ja	Ja	Abgebrochen	<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, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, RDV=Remdesivir					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-2 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 4-2 haben den Stand vom 8. Mai 2025.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-2 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
GS-US-540-5774	Die Behandlungsdauer gemäß Protokoll betrug 5 oder 10 Tage und es wurden nur Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg eingeschlossen. Die Behandlungsdauer und die eingeschlossene Patientenpopulation entsprechen nicht der Zulassungserweiterung.
GS-US-540-5773	Die Behandlungsdauer gemäß Protokoll betrug 5 oder 10 Tage und es wurden nur Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg eingeschlossen. Die Behandlungsdauer und die eingeschlossene Patientenpopulation entsprechen nicht der Zulassungserweiterung.
GS-US-540-5912	Die Behandlungsdauer gemäß Protokoll betrug bis zu 5 Tage und es wurden nur Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg eingeschlossen. Die Behandlungsdauer und die eingeschlossene Patientenpopulation entsprechen nicht der Zulassungserweiterung.
GS-US-540-9012	Es wurden nur Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg eingeschlossen. Die eingeschlossene Patientenpopulation entspricht nicht der Zulassungserweiterung.
RCT=Randomisierte kontrollierte Studie	

Es konnte keine RCT identifiziert werden, die für die Bewertung von RDV in der Population der pädiatrischen Patienten mit einem Körpergewicht im Alter von ≥ 4 Wochen und mit einem Körpergewicht von ≥ 3 kg bis < 40 kg (nicht-sauerstoffpflichtig) relevant ist.

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.

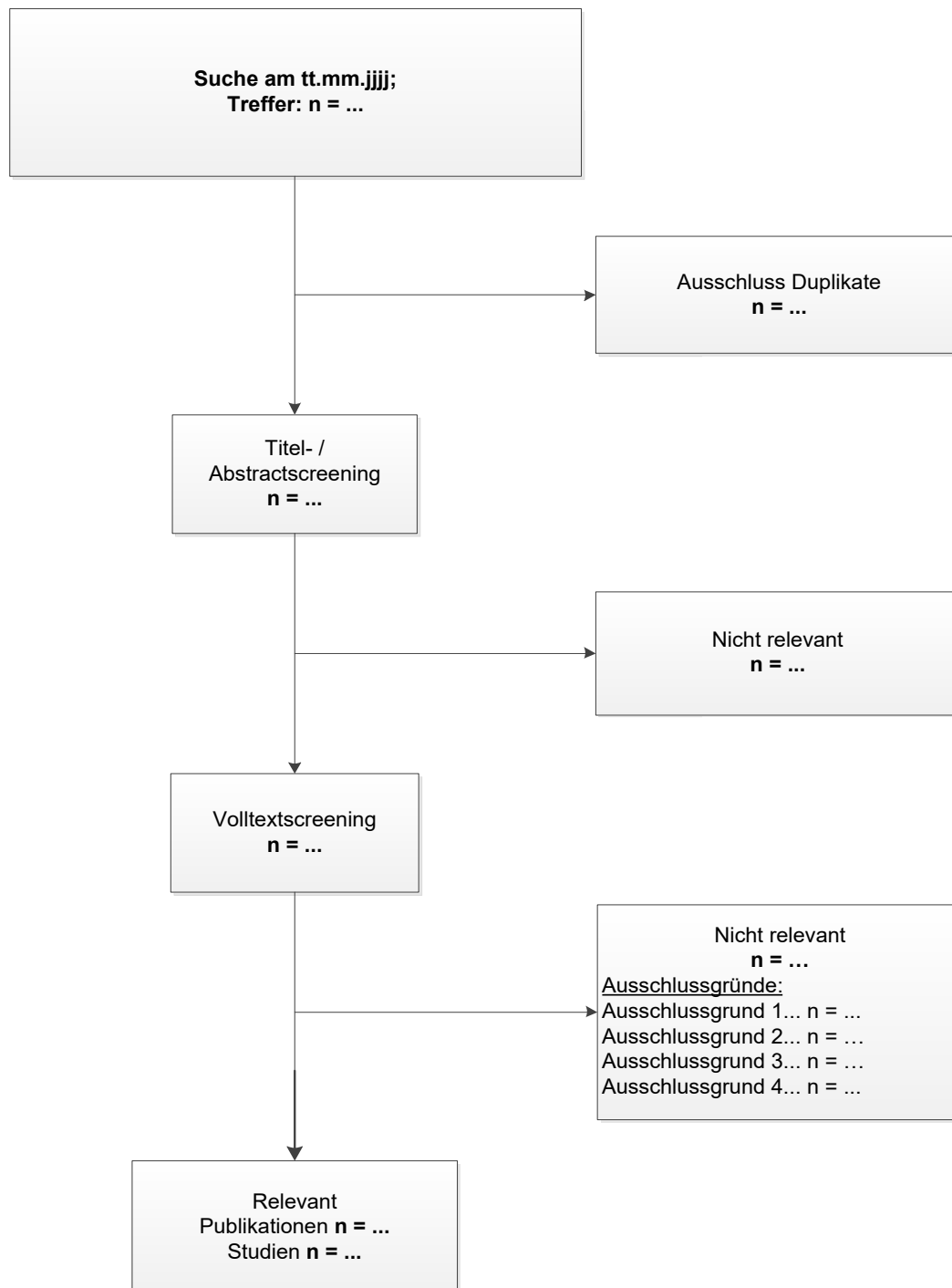


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die umfassende bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zbAM RDV wurde am 8. Mai 2025 durchgeführt. Diese erzielte insgesamt 1.909 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.

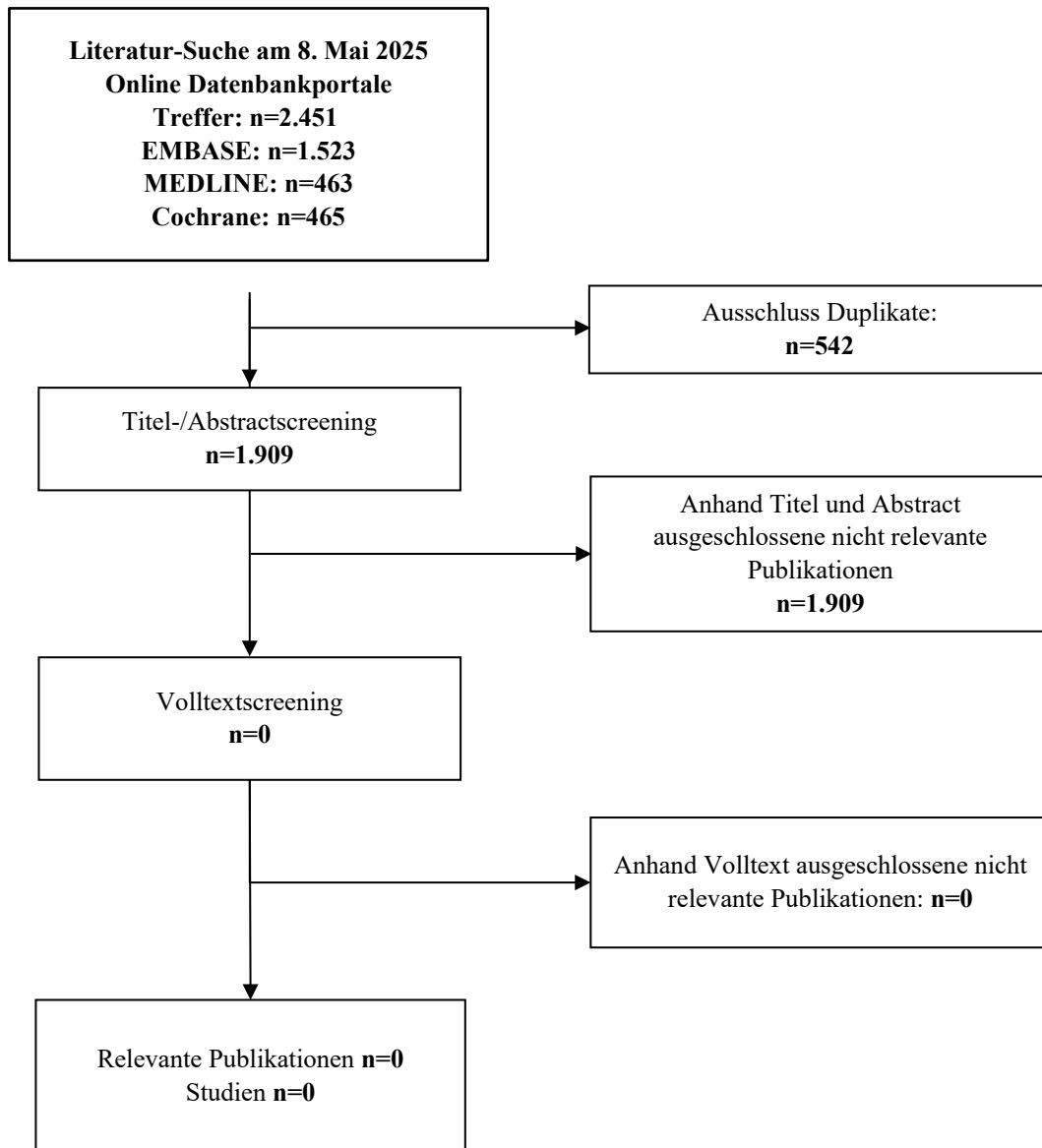


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zbAM bei pädiatrischen Patienten (≥ 4 Wochen und ≥ 3 kg bis < 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln

COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel

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

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 4-2) 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 4-4: 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)
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. RCT=Randomisierte kontrollierte Studie				

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

Die Angaben in der Tabelle 4-4 haben den Stand vom 8. Mai 2025.

Es konnte keine RCT identifiziert werden, die für die Bewertung von RDV in der Population der pädiatrischen Patienten im Alter von ≥ 4 Wochen und mit einem Körpergewicht von ≥ 3 kg bis < 40 kg (nicht-sauerstoffpflichtig) relevant ist.

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 4-2) 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 4-5: 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, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie				

Da keine RCT identifiziert werden konnte (Liste der Studien des pU, bibliografische Literaturrecherche oder Studienregistersuche), die für die Bewertung von RDV in der Population der pädiatrischen Patienten im Alter von ≥ 4 Wochen und mit einem Körpergewicht von ≥ 3 kg bis < 40 kg (nicht-sauerstoffpflichtig) relevant ist, wurde die Suche auf der Internetseite des G-BA nicht durchgeführt.

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

Nicht zutreffend.

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 4-6: 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						
Nicht zutreffend.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend.						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. G-BA=Gemeinsamer Bundesausschuss, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie						

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 4-7: 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
Nicht zutreffend						

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
Nicht zutreffend			

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig
Nicht zutreffend				

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.

Nicht zutreffend.

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 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – 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.

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

Tabelle 4-12: 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 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> 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
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 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend.

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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

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.

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

¹⁶ unbesetzt

- 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.

Tabelle 4-15: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
Nicht zutreffend						
<Endpunkt 2>						
Nicht zutreffend						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-16 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 4-16: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
Nicht zutreffend						
<Endpunkt 2>						
Nicht zutreffend						

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).

Nicht zutreffend.

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 4-17: 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 4-18: 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 4-19: 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 4-20: 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 4-21: 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 4-22: 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
Nicht zutreffend			Patient	Behandelnde Personen		

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 4-23: 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 4-24: 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 4-25: 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*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Nicht zutreffend.

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.

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. Für die im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Populationen der pädiatrischen Patienten (im Alter von ≥ 4 Wochen und mit einem Körpergewicht von ≥ 3 kg bis < 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, existieren keine zugelassenen und verfügbaren Therapien (Modul 3A, Abschnitt 3.1).

In dem abgeschlossenen Verfahren zu RDV wurde 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 [11]. Für pädiatrische Patienten (im Alter bis < 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg) im entsprechenden Anwendungsgebiet ist der Zusatznutzen nicht belegt [5].

Auf Basis der grundsätzlichen Vergleichbarkeit des Erkrankungsbildes in den vorliegenden Anwendungsgebieten durch die zugrundeliegende identische virale Ursache ist davon auszugehen, dass für die EMA die Übertragbarkeit der Daten von erwachsenen Patienten aus vergleichenden Studien auf die Population der Jugendlichen und Kinder gegeben ist, was sich in den jeweiligen pädiatrischen Zulassungen widerspiegelt. Auch hinsichtlich der Sicherheit bestehen hierbei nicht zuletzt aufgrund der adäquaten, körperlsgewichtsangepassten Dosierung bei Patienten < 40 kg keine Bedenken für einen Einsatz von RDV bei pädiatrischen Patienten. Zusammengefasst ist RDV eine hochrelevante, nicht nur gut wirksame, sondern auch insgesamt gut verträgliche Therapieoption der bis dato sehr begrenzten Behandlungsmöglichkeiten bei pädiatrischen Patienten, dies insbesondere auch vor dem Hintergrund der Varianten-unabhängigen antiviralen Aktivität von RDV [1].

Entsprechend ist von einem großen klinischen Nutzen auszugehen, allerdings liegen generell nur wenige klinische und zudem auch keine nutzenbewertungsrelevanten Daten zur Bewertung von RDV in der hier relevanten pädiatrischen Population vor. Somit wird aus formalen Gründen **kein Zusatznutzen** abgeleitet.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-28: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Pädiatrische Patienten (im Alter von ≥ 4 Wochen und mit einem Körpergewicht von ≥ 3 kg und < 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln	Kein Zusatznutzen
COVID-19=Coronavirus-Krankheit 2019	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 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 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:

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.

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

- 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: Juni 2025.
- [2] European Medicines Agency. Veklury (remdesivir). An overview of Veklury and why it is authorised in the EU. Procedure No EMEA/H/C/005622. 2022.
- [3] 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.
- [4] 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, kein Erfordernis zusätzlicher Sauerstoffzufuhr, erhöhtes Risiko für schweren Verlauf). 7. Juli 2022.
- [5] Gemeinsamer Bundesausschuss. 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, kein Erfordernis zusätzlicher Sauerstoffzufuhr, < 18 Jahre, ≥ 40 kg). 6. April 2023.
- [6] Gemeinsamer Bundesausschuss. 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, Erfordernis zusätzlicher Sauerstoffzufuhr, ≥ 4 Wochen - 11 Jahre). 6. April 2023.
- [7] 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.
- [8] Kluge S, Janssens U, Schälte G, Spinner CD, Malin JJ, Langer F, et al. S3-Leitlinie – Empfehlungen zur Therapie von Patienten mit COVID-19-Living Guideline. Stand: 28. Februar 2025.
- [9] Feldt T, Jensen B, Guggemos W, Keller N, Kobbe R, Koch T, et al. Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger am Robert Koch-Institut. Hinweise zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19. Stand: 8. Februar 2023.
- [10] 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.
- [11] Gemeinsamer Bundesausschuss. 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, kein Erfordernis zusätzlicher Sauerstoffzufuhr, erhöhtes Risiko für schweren Verlauf). 7. Juli 2022.
- [12] 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 4-29, Tabelle 4-30 und Tabelle 4-31 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	8. Mai 2025
Zeitsegment	1947 bis 7. Mai 2025
Suchfilter	Filter für RCT nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [12]

Tabelle 4-29: (Anhang): Ovid: Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis heute: 8. Mai 2025

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1)	exp remdesivir/	14.773
2)	(remdesivir* or RDV* or Veklury* or GS-5734* or GS5734* or GS-441524* or GS441524* or GS-443902* or GS443902*).mp.	15.863
3)	(1809249-37-3 or 1191237-69-0 or 1355149-45-9).rn.	14.456
4)	1 or 2 or 3	15.863
5)	exp Coronavirus infection/ or exp Coronavirus/ or exp SARS coronavirus/ or exp severe acute respiratory syndrome/ or exp virus pneumonia/	529.870
6)	(COVID* or SARS* or Corona* or 2019-nCoV* or nCoV* or a#ut* respirator* syndrom*).mp.	1.640.377
7)	5 or 6	1.657.886
8)	4 and 7	15.032
9)	(random* or double-blind*).tw. or placebo*.mp.	2.519.112
10)	8 and 9	1.523

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	8. Mai 2025
Zeitsegment	1946 bis 7. Mai 2025
Suchfilter	Filter für RCT nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (modifiziert) [12]

Tabelle 4-30 (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: 8. Mai 2025

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1)	(remdesivir* or RDV* or Veklury* or GS-5734* or GS5734* or GS-441524* or GS441524* or GS-443902* or GS443902*).mp.	4.919
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	4.919
4)	exp Severe Acute Respiratory Syndrome/ or exp SARS Virus/ or exp Coronavirus Infections/ or exp Pneumonia, Viral/ or exp Coronavirus/	324.562
5)	(COVID* or SARS* or Corona* or 2019-nCoV* or nCoV* or a#ut* respirator* syndrom*).mp.	1.143.596
6)	4 or 5	1.151.063
7)	3 and 6	4.389
8)	randomi#ed controlled trial.pt. or randomi#ed.mp. or placebo.mp.	1.254.257
9)	7 and 8	463

Datenbankname	Cochrane EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	8. Mai 2025
Zeitsegment	April 2025
Suchfilter	kein Filter

Tabelle 4-31 (Anhang): Ovid: Suchstrategie Cochrane 1991 bis heute: 8. Mai 2025

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1)	(remdesivir* or RDV* or Veklury* or GS-5734* or GS5734* or GS-441524* or GS441524* or GS-443902* or GS443902*).mp.	505
2)	(1809249-37-3 or 1191237-69-0 or 1355149-45-9).mp.	3
3)	1 or 2	505
4)	exp Severe Acute Respiratory Syndrome/ or exp SARS Virus/ or exp Coronavirus Infections/ or exp Pneumonia, Viral/ or exp Coronavirus/	8.987
5)	(COVID* or SARS* or Corona* or 2019-nCoV* or nCoV* or a#ut* respirator* syndrom*).mp.	9.7649
6)	4 or 5	9.7716
7)	3 and 6	465

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	https://www.clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	8. Mai 2025
Suchstrategie	Remdesivir OR RDV OR GS-5734 OR GS-441524 OR Veklury [Intervention/Treatment]
Treffer	132

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	8. Mai 2025
Suchstrategie	Remdesivir OR RDV OR (GS-5734) OR (1809249-37-3) OR Veklury [search query]
Treffer	23

Studienregister	WHO-ICTRP
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	8. Mai 2025
Suchstrategie	Remdesivir OR RDV OR GS-5734 OR 1809249-37-3 OR Veklury [Intervention] AND All [Recruitment Status]
Treffer	162 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 4-32: (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM bei pädiatrischen Patienten (≥ 4 Wochen und ≥ 3 kg bis < 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 4-4)
Clinicaltrials.gov	132	132 (Nr. 1-132)	0
EU-CTR	23	23 (Nr. 133-155)	0
WHO-ICTRP	162	162 (Nr. 156-317)	0
Summe	$\Sigma=317$	$\Sigma=317$	$\Sigma=0$

Tabelle 4-33: (Anhang): Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM bei pädiatrischen Patienten (≥ 4 Wochen und ≥ 3 kg bis < 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 (CT.gov)			
1.	NCT02735707	Randomized, Embedded, Multifactorial Adaptive Platform Trial for Community- Acquired Pneumonia. ClinicalTrials.gov. 4-11. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02735707	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
2.	NCT02818582	PREVAIL IV: Double-Blind, Randomized, Two-Phase, Placebo-Controlled, Phase II Trial of 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. 7-01. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02818582	A2 andere Intervention
3.	NCT03020134	Phase I Study of Pharmacokinetics and Safety of Ravidasvir in Combination With Ritonavir-boosted Danoprevir in Single and Multiple Doses in Healthy Participants. ClinicalTrials.gov. 7-15. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03020134	A2 andere Intervention
4.	NCT03288636	A Phase I Study to Assess the Pharmacokinetics and Safety of Single Dose of Ravidasvir and Danoprevir/r and Repeated Doses of Ravidasvir in Combination With Danoprevir/r in Healthy Volunteers.. ClinicalTrials.gov. 8-08. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03288636	A2 andere Intervention
5.	NCT03511118	Pharmacokinetics and Safety of Commonly Used Drugs in Lactating Women and Breastfed Infants. ClinicalTrials.gov. 0-04. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03511118	A5 anderer Studientyp
6.	NCT03602300	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. ClinicalTrials.gov. 6-05. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03602300	A2 andere Intervention
7.	NCT03719586	A Multicenter, Multi-Outbreak, Randomized, Controlled Safety and Efficacy Study of Investigational Therapeutics for the Treatment of Patients With Ebola Virus Disease. ClinicalTrials.gov. 1-21. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03719586	A1 andere Population
8.	NCT04252664	A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Remdesivir in Hospitalized Adult Patients With Mild and Moderate COVID-19.. ClinicalTrials.gov. 2-12. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04252664	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
9.	NCT04257656	A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Remdesivir in Hospitalized Adult Patients With Severe COVID-19. ClinicalTrials.gov. 2-06. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04257656	A1 andere Population
10.	NCT04278404	Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety Profile of Understudied Drugs. ClinicalTrials.gov. 3-05. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04278404	A5 anderer Studientyp
11.	NCT04280705	A Multicenter, Adaptive, Randomized Blinded Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Investigational Therapeutics for the Treatment of COVID-19 in Hospitalized Adults. ClinicalTrials.gov. 2-21. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04280705	A1 andere Population
12.	NCT04292730	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. ClinicalTrials.gov. 3-15. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04292730	A1 andere Population
13.	NCT04292899	A Phase 3 Randomized Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants With Severe COVID-19. ClinicalTrials.gov. 3-06. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04292899	A1 andere Population
14.	NCT04302766	Intermediate-Size Patient Population Expanded Access Treatment Protocol for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Remdesivir (RDV; GS-5734™). ClinicalTrials.gov. 2-17. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04302766	A5 anderer Studientyp
15.	NCT04314817	Adverse Events Related to Treatments Used Against Coronavirus Disease 2019. ClinicalTrials.gov. 3-17. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04314817	A5 anderer Studientyp
16.	NCT04315948	Multi-centre, Adaptive, Randomized Trial of the Safety and Efficacy of Treatments of COVID-19 in Hospitalized Adults. ClinicalTrials.gov. 3-22. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04315948	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
17.	NCT04321616	The (Norwegian) NOR Solidarity Multicenter Trial on the Efficacy of Different Anti-viral Drugs in SARS-CoV-2 Infected Patients. ClinicalTrials.gov. 3-28. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04321616	A2 andere Intervention
18.	NCT04321993	Treatment of Moderate to Severe Coronavirus Disease (COVID-19) in Hospitalized Patients. ClinicalTrials.gov. 4-17. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04321993	A5 anderer Studientyp
19.	NCT04323761	Expanded Access Treatment Protocol: Remdesivir (RDV; GS-5734) for the Treatment of SARS-CoV2 (CoV) Infection. ClinicalTrials.gov. 1-13. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04323761	A1 andere Population
20.	NCT04345419	Remdesivir in COVID-19 Treatment: A Randomised Trial. ClinicalTrials.gov. 6-16. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04345419	A7 anderer Publikationstyp
21.	NCT04349410	The Fleming [FMTVDM] Directed CoVid-19 Treatment Protocol. ClinicalTrials.gov. 4-11. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04349410	A7 anderer Publikationstyp
22.	NCT04351152	A Phase 3 Randomized, Placebo-Controlled Study of Lenzilumab in Hospitalized Patients With Severe and Critical COVID-19 Pneumonia. ClinicalTrials.gov. 5-05. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04351152	A2 andere Intervention
23.	NCT04351503	A Systems Approach to Predict the Outcome of SARS-CoV-2 in the Population of a City. ClinicalTrials.gov. 4-09. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04351503	A5 anderer Studientyp
24.	NCT04351724	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 Respiratory Syndrome Coronavirus-2). ClinicalTrials.gov. 4-16. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04351724	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
25.	NCT04358523	Drug Interaction Between RDV and SOF in ASC18 Tablets (RDV/SOF Compound Tablets) and the Influence of Food Effect on the Pharmacokinetics of ASC18 Tablets Were Evaluated in Healthy Subjects. Comparison of the Pharmacokinetic Parameters of ASC18 Tablets (Ravidasvir and Sofosbuvir Fixed Dose Combination) With Reference Tablets (Ravidasvir Sofosbuvir) in Healthy Subjects After Single and Multiple Oral Dosing. ClinicalTrials.gov. 3-20. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04358523	A2 andere Intervention
26.	NCT04359667	Prognostic Value of Serum Interleukin-6 (IL-6) and Soluble Interleukin-6 Receptor (sIL-6R) in Severe Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia Treated With Tocilizumab - a Prospective Single Center Study (UHID-COVID19). ClinicalTrials.gov. 6-16. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04359667	A5 anderer Studientyp
27.	NCT04365725	Multicenter, Retrospective Study of the Effects of Remdesivir in the Treatment of Severe Covid-19 Infections.. ClinicalTrials.gov. 5-05. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04365725	A5 anderer Studientyp
28.	NCT04374071	Early Short Course Corticosteroids in Hospitalized Patients With COVID-19. ClinicalTrials.gov. 3-12. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04374071	A5 anderer Studientyp
29.	NCT04385719	An Open-label, Randomized, Single Intravenous Dosing Study to Investigate the Effect of Fixed-dose Combinations of Tenofovir/Lamivudine or Atazanavir/Ritonavir on the Pharmacokinetics of Remdesivir in Ugandan Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 5-05. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04385719	A1 andere Population
30.	NCT04386447	Phase II, Multicenter, Open-label, Rct With an Adaptive Design, to Assess Efficacy of Intravenous Administration of Oxytocin in Hospitalized Patients Affected by COVID-19. ClinicalTrials.gov. 9-01. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04386447	A2 andere Intervention
31.	NCT04391309	Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Effect of Anti-CD14 Treatment in Hospitalized Patients With COVID-19. ClinicalTrials.gov. 4-12. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04391309	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
32.	NCT04395170	A Randomized, Multicenter Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of the Use of Convalescent Plasma (PC) and Human Intravenous Anti COVID-19 Immunoglobulin (IV Anti COVID-19 IgG) in Patients Hospitalized for COVID-19.. ClinicalTrials.gov. 0-09. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04395170	A2 andere Intervention
33.	NCT04401410	BAT IT: Banked Anti-SARS Cov-2 T Cell Infusions for Treatment of COVID 19. ClinicalTrials.gov. 1-04. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04401410	A2 andere Intervention
34.	NCT04401579	A Multicenter, Adaptive, Randomized Blinded Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Investigational Therapeutics for the Treatment of COVID-19 in Hospitalized Adults (ACTT-2). ClinicalTrials.gov. 5-08. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04401579	A1 andere Population
35.	NCT04404608	Study of the Etiology of Lymphopenia in Covid19 Viral Infection. ClinicalTrials.gov. 6-01. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04404608	A5 anderer Studientyp
36.	NCT04409262	A Phase III, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Remdesivir Plus Tocilizumab Compared With Remdesivir Plus Placebo in Hospitalized Patients With Severe COVID-19 Pneumonia. ClinicalTrials.gov. 6-16. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04409262	A2 andere Intervention
37.	NCT04410354	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Oral Merimepodib in Combination With Intravenous Remdesivir in Adult Patients With Advanced Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). ClinicalTrials.gov. 6-16. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04410354	A2 andere Intervention
38.	NCT04431453	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. ClinicalTrials.gov. 7-21. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04431453	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
39.	NCT04480333	A Randomized, Placebo-controlled Study of the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Inhaled Nanoparticle Formulation of Remdesivir (GS-5734) and in Combination With NA-831 in Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 9-15. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04480333	A2 andere Intervention
40.	NCT04483960	A Multi-centre Randomised Adaptive Platform Clinical Trial to Assess Clinical, Virological and Immunological Outcomes in Patients With SARS-CoV-2 Infection (COVID-19). ClinicalTrials.gov. 7-28. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04483960	A1 andere Population
41.	NCT04488081	I-SPY COVID TRIAL: An Adaptive Platform Trial to Reduce Mortality and Ventilator Requirements for Critically Ill Patients. ClinicalTrials.gov. 7-31. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04488081	A1 andere Population
42.	NCT04492475	A Multicenter, Adaptive, Randomized Blinded Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Investigational Therapeutics for the Treatment of COVID-19 in Hospitalized Adults (ACTT-3). ClinicalTrials.gov. 8-05. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04492475	A1 andere Population
43.	NCT04492501	Role of Investigational Therapies Alone or in Combination to Treat Moderate, Severe and Critical COVID-19. ClinicalTrials.gov. 4-01. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04492501	A5 anderer Studientyp
44.	NCT04501952	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. ClinicalTrials.gov. 9-18. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04501952	A1 andere Population
45.	NCT04501978	A Multicenter, Adaptive, Randomized, Blinded Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Investigational Therapeutics for Hospitalized Patients With COVID-19. ClinicalTrials.gov. 8-04. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04501978	A2 andere Intervention
46.	NCT04539262	A Phase 1b/2a Study in Participants With Early Stage COVID-19 to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Remdesivir Administered by Inhalation. ClinicalTrials.gov. 9-14. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04539262	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
47.	NCT04546581	An International Multicenter, Adaptive, Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of the Safety, Tolerability and Efficacy of Anti-Coronavirus Hyperimmune Intravenous Immunoglobulin for the Treatment of Adult Hospitalized Patients at Onset of Clinical Progression of COVID-19. ClinicalTrials.gov. 0-08. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04546581	A1 andere Population
48.	NCT04560231	Is Remdesivir a Possible Therapeutic Option for SARS-CoV-2 : An Interventional Study. ClinicalTrials.gov. 6-01. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04560231	A5 anderer Studientyp
49.	NCT04570982	Compassionate Use of Remdesivir and Convalescent Plasma Therapy for Treatment of COVID-19 Infection in Nepal : A Prospective Observational Study (Amended Protocol). ClinicalTrials.gov. 7-30. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04570982	A5 anderer Studientyp
50.	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. 6-29. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04575064	A1 andere Population
51.	NCT04582266	Pharmacokinetics and Safety of Remdesivir for Treatment of COVID-19 in Pregnant and Non-Pregnant Women in the United States. ClinicalTrials.gov. 3-31. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04582266	A5 anderer Studientyp
52.	NCT04583956	A Multicenter Platform Trial of Putative Therapeutics for the Treatment of COVID-19 in Hospitalized Adults. ClinicalTrials.gov. 0-23. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04583956	A1 andere Population
53.	NCT04583969	A Multicenter Platform Trial of Putative Therapeutics for the Treatment of COVID-19 in Hospitalized Adults. ClinicalTrials.gov. 0-23. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04583969	A1 andere Population
54.	NCT04593940	Randomized Master Protocol for Immune Modulators for Treating COVID-19. ClinicalTrials.gov. 0-15. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04593940	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
55.	NCT04596839	Antiviral Activity and Safety of Remdesivir in Bangladeshi Patients With Severe Coronavirus Disease (COVID-19): An Open Label, Multi-Center, Randomized Controlled Trial. ClinicalTrials.gov. 9-04. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04596839	A1 andere Population
56.	NCT04610541	Open-label Study to Assess the Safety of REMdesivir-HU as Eligible Novel therapY for Moderate and Severe Covid-19 Patients. ClinicalTrials.gov. 0-12. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04610541	A5 anderer Studientyp
57.	NCT04640168	A Multicenter, Adaptive, Randomized Blinded Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Investigational Therapeutics for the Treatment of COVID-19 in Hospitalized Adults (ACTT-4). ClinicalTrials.gov. 2-02. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04640168	A2 andere Intervention
58.	NCT04647669	WHO Public Health Emergency "Solidarity" Clinical Trial for COVID-19 Treatments. ClinicalTrials.gov. 6-01. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04647669	A2 andere Intervention
59.	NCT04647695	An Open-label Randomized Controlled Trial on Interferon β -1b and Remdesivir Combination Versus Remdesivir as Treatment for COVID-19 Infection. ClinicalTrials.gov. 1-20. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04647695	A1 andere Population
60.	NCT04669990	Remdesivir and Convalescent Plasma Therapy for Treatment of COVID-19 Infection in Nepal : A Registry Study. ClinicalTrials.gov. 1-19. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04669990	A5 anderer Studientyp
61.	NCT04672564	A Phase 3, Randomized, Multicenter, Placebo-controlled, Double-blind Clinical Study of the Safety and Efficacy of Carrimycin for Treatment of Severe COVID-19 in Hospitalized Patients. ClinicalTrials.gov. 3-30. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04672564	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
62.	NCT04675086	A Randomized, Open-Label Study of the Efficacy and Safety of Aralast NP, an Alpha-1 Antitrypsin Infusion Therapy 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. 1-01. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04675086	A2 andere Intervention
63.	NCT04678739	Efficacy and Safety of Remdesivir and Tocilizumab for the Management of Severe COVID-19: A Randomized Controlled Trial. ClinicalTrials.gov. 8-15. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04678739	A2 andere Intervention
64.	NCT04681040	Monitoring of COVID-19 Using Urine POC Kit. ClinicalTrials.gov. 9-15. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04681040	A5 anderer Studientyp
65.	NCT04690920	Theranostic Implication of Complimentary Medicines Against IL-6/Gp-130 in COVID-19.: An in Vitro and in Silco Approach. ClinicalTrials.gov. 7-23. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04690920	A2 andere Intervention
66.	NCT04693026	Efficacy of Ramdycivir and Baricitinib Combination Therapy for the Treatment of COVID 19 ARDS. ClinicalTrials.gov. 9-10. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04693026	A2 andere Intervention
67.	NCT04694612	Efficacy of Favipiravir in Treatment of Mild & Moderate COVID-19 Infection in Nepal: a Multi-center, Randomized, Open-labelled, Phase III Clinical Trial. ClinicalTrials.gov. 1-01. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04694612	A2 andere Intervention
68.	NCT04713176	A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multi-center, Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of DW1248 With Remdesivir in Severe COVID-19 Patients. ClinicalTrials.gov. 2-02. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04713176	A2 andere Intervention
69.	NCT04727775	A Retrospective Study of the Effect of Antiviral Drugs on the Treatment of SARS-CoV-2 COVID19. ClinicalTrials.gov. 2-01. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04727775	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
70.	NCT04728880	Remdesivir in Adults With Covid-19: Mansoura University Hospital Experience. ClinicalTrials.gov. 1-26. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04728880	A5 anderer Studientyp
71.	NCT04738045	Comparative Therapeutic Efficacy and Safety of Remdesivir Versus Lopinavir/ Ritonavir and Remdesivir Combination in COVID-19 Patients. ClinicalTrials.gov. 1-01. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04738045	A5 anderer Studientyp
72.	NCT04745351	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 Are Hospitalized for COVID-19. ClinicalTrials.gov. 3-31. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04745351	A1 andere Population
73.	NCT04746183	AGILE: Seamless Phase I/IIa Platform for the Rapid Evaluation of Candidates for COVID-19 Treatment. ClinicalTrials.gov. 7-03. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04746183	A1 andere Population
74.	NCT04756128	Impact of Colchicine and Low-dose Naltrexone on COVID-19 Disease Progression and Clinical Course in Hospitalized Patients. ClinicalTrials.gov. 1-25. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04756128	A2 andere Intervention
75.	NCT04779047	Comparative Therapeutic Efficacy and Safety of Remdesivir Plus Lopinavir/ Ritonavir and Tocilizumab Versus Hydroxychloroquine Plus Ivermectin and Tocilizumab in COVID-19 Patients.. ClinicalTrials.gov. 0-01. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04779047	A2 andere Intervention
76.	NCT04784559	A Phase 3, Multicentre, Randomised, Controlled Trial to Determine the Efficacy and Safety of Two Dose Levels of Plitidepsin Versus Control in Adult Patient Requiring Hospitalisation for Management of Moderate COVID-19 Infection. ClinicalTrials.gov. 6-04. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04784559	A2 andere Intervention
77.	NCT04790240	The Trial Uses Medicinal Herbs to Direct T Cells to Engulf the COVID-19 Virus and Protect the Organs Well. ClinicalTrials.gov. 1-01. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04790240	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
78.	NCT04832880	Factorial, Multicentric, Randomized Clinical Trial of Remdesivir and Immunotherapy in Combination With Dexamethasone for Moderate COVID-19 (the AMMURAVID Trial). ClinicalTrials.gov. 4-06. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04832880	A2 andere Intervention
79.	NCT04843761	A Multicenter, Adaptive, Randomized, Blinded Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Investigational Therapeutics for Hospitalized Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome Associated With COVID-19. ClinicalTrials.gov. 4-20. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04843761	A1 andere Population
80.	NCT04847622	A Multi-centre, Multi-country Retrospective Cohort Study to Evaluate the Clinical Outcomes in Adults With Covid-19 Who Have Been Treated With Remdesivir.. ClinicalTrials.gov. 2-12. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04847622	A5 anderer Studientyp
81.	NCT04853901	Remdesivir Efficacy In Management Of COVID-19 Patients. ClinicalTrials.gov. 7-27. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04853901	A1 andere Population
82.	NCT04854837	Safety of Remdesivir Treatment in COVID-19 Patients Requiring Hemodialysis. ClinicalTrials.gov. 4-12. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04854837	A5 anderer Studientyp
83.	NCT04859244	First-in-Human Evaluation of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Orally Administered GS-441524 in a Healthy Human Volunteer. ClinicalTrials.gov. 1-01. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04859244	A5 anderer Studientyp
84.	NCT04865237	A Dose Finding Human Experimental Infection Study in Healthy Subjects Using a GMP-produced SARS-COV-2 Wild Type Strain. ClinicalTrials.gov. 3-06. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04865237	A5 anderer Studientyp
85.	NCT04869579	Selenium as a Potential Treatment for Moderately-ill, Severely-ill, and Critically-ill COVID-19 Patients. ClinicalTrials.gov. 8-15. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04869579	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
86.	NCT04871633	Effectiveness of Remdesivir in SARS-CoV2 Patients Presenting at Mayo Hospital Lahore. ClinicalTrials.gov. 8-01. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04871633	A1 andere Population
87.	NCT04904783	Low-Dose Radiation Therapy in COVID-19. ClinicalTrials.gov. 6-01. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04904783	A5 anderer Studientyp
88.	NCT04944082	Remdesivir Versus Remdesivir- Ivermectin Combination Therapy in Severe and Critically Ill Covid-19. ClinicalTrials.gov. 7-01. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04944082	A1 andere Population
89.	NCT04962347	Real World Study of COVID-19 in a Flyover Region. ClinicalTrials.gov. 0-14. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04962347	A5 anderer Studientyp
90.	NCT04970719	The Efficacy of Baricitinib Plus Remdesivir Compared to Dexamethasone Plus Remdesivir in Hospitalised COVID-19 Patients With Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 7-10. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04970719	A2 andere Intervention
91.	NCT04977960	MINECRAFT Study: MINEralcorticoid Receptor Antagonism With CanRenone As eEffective Treatment in Moderate to Severe ARDS in COVID-19, a Phase 2 Clinical Trial.. ClinicalTrials.gov. 2-09. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04977960	A2 andere Intervention
92.	NCT04978051	Randomized, Open, Multicenter Phase II Clinical Trial, Proof of Concept, to Evaluate Efficacy and Safety of Icatibant in Hospitalized Patients With SARS-COV-2 (COVID-19) Without Assisted Ventilation Compared With Standard Care. ClinicalTrials.gov. 4-12. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04978051	A2 andere Intervention
93.	NCT04978259	Long-term Follow-up of a Randomized Multicenter Trial on Impact of Long-COVID in Hospitalized COVID-19 Patients. ClinicalTrials.gov. 7-24. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04978259	A2 andere Intervention
94.	NCT04980534	Evaluation of the Effectiveness of Therapy for Patients With Covid-19 Using Food Supplements Viusid + Asbrip. ClinicalTrials.gov. 1-08. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04980534	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
95.	NCT04988035	A Multicenter Platform Trial of Putative Therapeutics for the Treatment of COVID-19 in Hospitalized Adults. ClinicalTrials.gov. 8-03. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04988035	A1 andere Population
96.	NCT05013632	COVID-19 International Drug Pregnancy Registry (COVID-PR). ClinicalTrials.gov. 2-01. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05013632	A5 anderer Studientyp
97.	NCT05024006	An International Randomized Trial of Additional Treatments for COVID-19 in Hospitalized Patients Who Are All Receiving the Local Standard of Care Philippines. ClinicalTrials.gov. 4-23. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05024006	A1 andere Population
98.	NCT05038488	A Phase 2a Randomized Controlled Trial of MIB-626 (NAD-boosting Drug) vs. Placebo in Adults With COVID-19 Infection and Early Acute Kidney Injury. ClinicalTrials.gov. 0-26. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05038488	A2 andere Intervention
99.	NCT05041907	Finding Treatments for COVID-19: A Phase 2 Multi-centre Adaptive Platform Trial to Assess Antiviral Pharmacodynamics in Early Symptomatic COVID-19 (PLATCOV). ClinicalTrials.gov. 9-30. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05041907	A1 andere Population
100.	NCT05045937	Ivermectin Will be Used as an Outpatient Treatment Option for COVID-19 Patients.. ClinicalTrials.gov. 5-01. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05045937	A5 anderer Studientyp
101.	NCT05060705	Randomized Controlled Open Study of Safety and Preliminary Efficiency of the Drug "Efesovir" (Oral Solution) for Coronavirus Infection (COVID-19). ClinicalTrials.gov. 5-12. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05060705	A2 andere Intervention
102.	NCT05083000	Phase I Dose-escalation Study of Topotecan in Moderate-severe COVID-19 Patients. ClinicalTrials.gov. 8-16. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05083000	A2 andere Intervention
103.	NCT05151094	Registry of Hospitalized Patients in University Hospital Dubrava Respiratory Center. ClinicalTrials.gov. 4-01. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05151094	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
104.	NCT05184127	Open Multicenter Controlled Clinical Trial to Evaluate Safety and Efficacy of Aerosolized MIR 19 ® Inhalation in Patients With Moderate COVID-19 Who Did Not Require Treatment in the Intensive Care Unit.. ClinicalTrials.gov. 4-27. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05184127	A2 andere Intervention
105.	NCT05185284	Open-label Randomized Multicenter Comparative Study on the Efficacy and Safety of AREPLIVIR® (Favipiravir) for Parenteral Administration (PROMOMED RUS LLC, Russia) in Hospitalized Patients With COVID-19. ClinicalTrials.gov. 8-11. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05185284	A2 andere Intervention
106.	NCT05187793	A Multicenter, Open-label, Randomized Study of the Efficacy and Safety of Artlegia (INN: Olokizumab) New Dosing Regimen in Patients With Coronavirus Infection (COVID-19) With Signs of Hyperinflammation. ClinicalTrials.gov. 7-08. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05187793	A2 andere Intervention
107.	NCT05222113	OBSERVATIONAL STUDY OF COMPARISON EFFECTIVITY BETWEEN REMDESIVIR AND FAVIPRAVIR IN SURABAYA, INDONESIA. ClinicalTrials.gov. 8-01. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05222113	A5 anderer Studientyp
108.	NCT05226533	A Phase 2, Double Blind, Randomized, Placebo Controlled, Multi-center Study to Evaluate the Safety and Efficacy of DWRX2003 in Combination With Remdesivir Following Intramuscular Administration in Moderate-Severe COVID-19 Patients. ClinicalTrials.gov. 3-31. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05226533	A2 andere Intervention
109.	NCT05239988	National Retrospective Observational Study in Patients Treated With Remdesivir Suffering From SARS-CoV-2 Hospitalized in Internal Medicine. ClinicalTrials.gov. 1-24. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05239988	A5 anderer Studientyp
110.	NCT05271929	A Randomised Open-Label Trial of Early, Very High-Titre Convalescent Plasma Therapy in Clinically Vulnerable Individuals With Mild COVID-19. ClinicalTrials.gov. 4-01. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05271929	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
111.	NCT05279391	Combined Administration of Inhaled DNase, Baricitinib and Tocilizumab as Rescue Treatment in Severe COVID-19 Patients. ClinicalTrials.gov. 0-25. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05279391	A5 anderer Studientyp
112.	NCT05407597	Prospective, Randomised, Double-blind Trial of Icatibant Compared to Placebo in Patients With Early Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS CoV-2) Infection. ClinicalTrials.gov. 5-16. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05407597	A2 andere Intervention
113.	NCT05502081	Clinical Study to Evaluate the Possible Efficacy and Safety of Antibodies Combination (Casirivimab and Imdevimab) Versus Standard Antiviral Therapy (Remdesivir and Favipiravir) as Antiviral Agent Against Corona Virus 2 Infection in Hospitalized COVID-19 Patients. ClinicalTrials.gov. 9-02. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05502081	A5 anderer Studientyp
114.	NCT05553743	The UCSD Human Milk Biorepository. ClinicalTrials.gov. 3-27. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05553743	A5 anderer Studientyp
115.	NCT05587894	Optimisation of Antiviral Therapy in Immunocompromised COVID-19 Patients: a Randomized Factorial Controlled Strategy Trial: the OPTICOV Study. ClinicalTrials.gov. 4-27. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05587894	A2 andere Intervention
116.	NCT05780268	A Multicenter, Adaptive, Randomized, Blinded Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Investigational Therapeutics for Hospitalized Patients With COVID-19 (Trial H1: LY3819253 (LY-CoV555)). ClinicalTrials.gov. 8-05. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05780268	A2 andere Intervention
117.	NCT05780281	A Multicenter, Adaptive, Randomized, Blinded Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Investigational Therapeutics for Hospitalized Patients With COVID-19 (Trial H2: VIR-7831 (GSK4182136)). ClinicalTrials.gov. 2-16. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05780281	A2 andere Intervention
118.	NCT05780424	A Multicenter, Adaptive, Randomized, Blinded Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Investigational Therapeutics for Hospitalized Patients With COVID-19 (Trial H3: BRII-196/BRII-198). ClinicalTrials.gov. 2-16. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05780424	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
119.	NCT05780437	A Multicenter, Adaptive, Randomized, Blinded Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Investigational Therapeutics for Hospitalized Patients With COVID-19 (Trial H4: AZD7442). ClinicalTrials.gov. 2-10. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05780437	A2 andere Intervention
120.	NCT05780463	A Multicenter, Adaptive, Randomized, Blinded Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Investigational Therapeutics for Hospitalized Patients With COVID-19 (Trial H5: MP0420). ClinicalTrials.gov. 6-11. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05780463	A2 andere Intervention
121.	NCT05780541	A Multicenter, Adaptive, Randomized, Blinded Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Investigational Therapeutics for Hospitalized Patients With COVID-19 (Trial H6: PF-07304814). ClinicalTrials.gov. 9-15. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05780541	A2 andere Intervention
122.	NCT05882331	Extracorporeal Photopheresis as a Possible Therapeutic Approach to Adults With Severe and Critical COVID-19 Non-responsive to Remdesivir, Dexamethasone and Pharmacological Immunomodulation: an Investigational Study. ClinicalTrials.gov. 1-01. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05882331	A5 anderer Studientyp
123.	NCT05911906	An Open-label, Clinical Feasibility Study of the Efficacy of Remdesivir for Long-COVID.. ClinicalTrials.gov. 0-08. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05911906	A5 anderer Studientyp
124.	NCT05925140	Comparative LUSZ Therapeutic Study of Antiviral, Antiretroviral, and Immunosuppressive Treatments in Hospitalized COVID-19 Patients With High-Risk Factors, Biomarkers, and Disease Progression.. ClinicalTrials.gov. 3-28. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05925140	A2 andere Intervention
125.	NCT06274853	A Phase 1, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized, Single Ascending Dose, Multiple Ascending Dose, and Food Effect Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of GS-441524 in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 6-15. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06274853	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
126.	NCT06610643	Extended Remdesivir Infusion Combined With Nirmatrelvir/Ritonavir for Persistent SARS-CoV-2 Infection in Immunocompromised Patients. ClinicalTrials.gov. 9-21. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06610643	A1 andere Population
127.	NCT06683937	Evaluation of Direct Antiviral Treatments Against SARS-CoV-2 in Immunocompromised Patients with Covid-19. a G2i Study, National Multicenter Observational and Retrospective from June 2023 to April 2024. ClinicalTrials.gov. 2-01. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06683937	A1 andere Population
128.	NCT06729593	A Multicenter, Adaptive, Randomized, Blinded Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Investigational Therapeutics for Hospitalized Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome Associated With COVID-19 (Trial H2: Remdesivir). ClinicalTrials.gov. 4-20. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06729593	A1 andere Population
129.	NCT06792214	Antiviral Strategies in the Prevention of Long-term Cardiovascular Outcomes Following COVID-19: The paxloviD/Remdesivir Effectiveness For the prEvention of loNg coviD (DEFEND) Clinical Trial. ClinicalTrials.gov. 1-03. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06792214	A1 andere Population
130.	NCT06817889	An Open-Label Study to Assess the Safety and Efficacy of Remdesivir for Treatment of Symptomatic Laboratory-Confirmed Respiratory Syncytial Virus Infection of the Upper Respiratory Tract in Patients Receiving Cellular or Bispecific Antibody Therapies. ClinicalTrials.gov. 8-01. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06817889	A5 anderer Studientyp
131.	NCT06860282	A Phase I, Randomized, Parallel-Controlled, Single and Multiple Ascending Dose Clinical Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic Profile of CX2101A Enteric-Coated Tablets in Healthy Chinese Adult Subjects. ClinicalTrials.gov. 2-26. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06860282	A1 andere Population
132.	NCT06873633	A Phase II Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, Antiviral Activity and Acceptability of Remdesivir in Hospitalized Children Aged 0 to Less Than 2 Years with Respiratory Syncytial Virus (RSV)-Associated Lower Respiratory Tract Infection.. ClinicalTrials.gov. 5-06. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06873633	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
133.	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-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000842-32	A1 andere Population
134.	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-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000841-15	A1 andere Population
135.	2020-001453-49	Expanded Access Treatment Protocol: Remdesivir (RDV;GS-5734) for the Treatment of SARS-CoV2 (CoV) Infection- COVID-19. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001453-49	A1 andere Population
136.	2020-002275-34	A PHASE III, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, MULTICENTER STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF REMDESIVIR PLUS TOCILIZUMAB COMPARED WITH REMDESIVIR PLUS PLACEBO IN HOSPITALIZED PATIENTS WITH SEVERE COVID-19 PNEUMONIA. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002275-34	A2 andere Intervention
137.	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-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001803-17	A5 anderer Studientyp
138.	2020-003510-12	A Phase 3 Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Remdesivir (GS-5734™) Treatment of COVID-19 in an Outpatient Setting. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003510-12	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
139.	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-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003278-37	A2 andere Intervention
140.	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 Treatment of Adult Hospitalized Patients at Onset of Clinical Progression of COVID-19. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002542-16	A1 andere Population
141.	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-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001549-38	A1 andere Population
142.	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 are Hospitalized for COVID-19. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005416-22	A1 andere Population
143.	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 of Moderate COVID-19 Infection. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005951-19	A2 andere Intervention
144.	2020-000936-23	Multi-centre, adaptive, randomized trial of the safety and efficacy of treatments of COVID-19 in hospitalized adults. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000936-23	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
145.	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-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000982-18	A1 andere Population
146.	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 Union/United Kingdom Sites. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001052-18	A1 andere Population
147.	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 respiratory syndrome coronavirus-2) ACOVACT (Austrian CoronaVirus Adaptive Clinical Trial). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001302-30	A1 andere Population
148.	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-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001366-11	A1 andere Population
149.	2020-001457-43	Dexamethasone and oxygen support strategies in ICU patients with Covid-19 pneumonia. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001457-43	A2 andere Intervention
150.	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-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002060-31	A1 andere Population
151.	2020-004695-18	Reconvalescent plasma/Camostat mesylate early in Sars-CoV-2 Q-PCR positive high risk individuals. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004695-18	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
152.	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-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004928-42	A5 anderer Studientyp
153.	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 patients infected with SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005849-16	A2 andere Intervention
154.	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-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005919-51	A2 andere Intervention
155.	2022-002489-34	A Multicentre, Open label, Randomised, Controlled, Basket, Pragmatic, Phase II, Clinical and Translational Study to Determine the Efficacy and Safety of Plitidepsin versus Control in Immunocompromised Adult Patients with Symptomatic COVID-19 requiring Hospital Care (NEREIDA). EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-002489-34	A1 andere Population
WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)			
156.	NCT02735707	Randomized, Embedded, Multifactorial Adaptive Platform Trial for Community- Acquired Pneumonia. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02735707	A1 andere Population
157.	NCT02818582	PREVAIL IV: Double-Blind, Randomized, Two-Phase, Placebo-Controlled, Phase II Trial of GS-5734 to Assess the Antiviral Activity, Longer-Term Clearance of Ebola Virus, and Safety in Male Ebola Survivors With Evidence of Ebola Virus Persistence in Semen. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02818582	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
158.	NCT03511118	Pharmacokinetics and Safety of Commonly Used Drugs in Lactating Women and Breastfed Infants. ICTRP. 2025. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03511118	A5 anderer Studientyp
159.	NCT03719586	A Multicenter, Multi-Outbreak, Randomized, Controlled Safety and Efficacy Study of Investigational Therapeutics for the Treatment of Patients With Ebola Virus Disease. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03719586	A1 andere Population
160.	NCT04252664	A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Remdesivir in Hospitalized Adult Patients With Mild and Moderate COVID-19.. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04252664	A1 andere Population
161.	NCT04257656	A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Remdesivir in Hospitalized Adult Patients With Severe COVID-19.. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04257656	A1 andere Population
162.	NCT04280705	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: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04280705	A1 andere Population
163.	NCT04292730	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. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04292730	A1 andere Population
164.	NCT04292899	A Phase 3 Randomized Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants With Severe COVID-19. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04292899	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
165.	NCT04302766	Intermediate-Size Patient Population Expanded Access Treatment Protocol for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Remdesivir (RDV; GS-5734™). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04302766	A5 anderer Studientyp
166.	NCT04315948	Multi-centre, Adaptive, Randomized Trial of the Safety and Efficacy of Treatments of COVID-19 in Hospitalized Adults. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04315948	A1 andere Population
167.	NCT04321616	The (Norwegian) NOR Solidarity Multicenter Trial on the Efficacy of Different Anti-viral Drugs in SARS-CoV-2 Infected Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04321616	A2 andere Intervention
168.	NCT04321993	Treatment of Moderate to Severe Coronavirus Disease (COVID-19) in Hospitalized Patients. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04321993	A5 anderer Studientyp
169.	NCT04323761	Expanded Access Treatment Protocol: Remdesivir (RDV; GS-5734) for the Treatment of SARS-CoV2 (CoV) Infection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04323761	A1 andere Population
170.	NCT04345419	Remdesivir in COVID-19 Treatment: A Randomised Trial. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04345419	A7 anderer Publikationstyp
171.	NCT04349410	The Fleming [FMTVDM] Directed CoVid-19 Treatment Protocol. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04349410	A7 anderer Publikationstyp
172.	NCT04351724	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 Respiratory Syndrome Coronavirus-2). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04351724	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
173.	NCT04365725	Multicenter, Retrospective Study of the Effects of Remdesivir in the Treatment of Severe Covid-19 Infections.. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04365725	A5 anderer Studientyp
174.	NCT04385719	An Open-label, Randomized, Single Intravenous Dosing Study to Investigate the Effect of Fixed-dose Combinations of Tenofovir/Lamivudine or Atazanavir/Ritonavir on the Pharmacokinetics of Remdesivir in Ugandan Healthy Volunteers. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04385719	A1 andere Population
175.	NCT04391309	Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Effect of Anti-CD14 Treatment in Hospitalized Patients With COVID-19. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04391309	A2 andere Intervention
176.	NCT04409262	A Phase III, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Remdesivir Plus Tocilizumab Compared With Remdesivir Plus Placebo in Hospitalized Patients With Severe COVID-19 Pneumonia. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04409262	A2 andere Intervention
177.	NCT04410354	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Oral Merimepodib in Combination With Intravenous Remdesivir in Adult Patients With Advanced Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04410354	A2 andere Intervention
178.	NCT04431453	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. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04431453	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
179.	EUCTR2020-001803-17-GB	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. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001803-17-GB	A5 anderer Studientyp
180.	NCT04480333	A Randomized, Placebo-controlled Study of the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Inhaled Nanoparticle Formulation of Remdesivir (GS-5734) and in Combination With NA-831 in Healthy Volunteers. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04480333	A2 andere Intervention
181.	NCT04488081	I-SPY COVID TRIAL: An Adaptive Platform Trial to Reduce Mortality and Ventilator Requirements for Critically Ill Patients. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04488081	A1 andere Population
182.	NCT04492475	A Multicenter, Adaptive, Randomized Blinded Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Investigational Therapeutics for the Treatment of COVID-19 in Hospitalized Adults (ACTT-3). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04492475	A1 andere Population
183.	NCT04492501	Role of Investigational Therapies Alone or in Combination to Treat Moderate, Severe and Critical COVID-19. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04492501	A5 anderer Studientyp
184.	NCT04501952	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. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04501952	A1 andere Population
185.	NCT04501978	A Multicenter, Adaptive, Randomized, Blinded Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Investigational Therapeutics for Hospitalized Patients With COVID-19. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04501978	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
186.	NCT04539262	A Phase 1b/2a Study in Participants With Early Stage COVID-19 to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Remdesivir Administered by Inhalation. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04539262	A1 andere Population
187.	NCT04546581	An International Multicenter, Adaptive, Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of the Safety, Tolerability and Efficacy of Anti-Coronavirus Hyperimmune Intravenous Immunoglobulin for the Treatment of Adult Hospitalized Patients at Onset of Clinical Progression of COVID-19. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04546581	A1 andere Population
188.	NCT04560231	Is Remdesivir a Possible Therapeutic Option for SARS-CoV-2 : An Interventional Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04560231	A5 anderer Studientyp
189.	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 - WHO-SOLIDARITY-GERMANY. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001549-38-DE	A1 andere Population
190.	NCT04582266	Pharmacokinetics and Safety of Remdesivir for Treatment of COVID-19 in Pregnant and Non-Pregnant Women in the United States. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04582266	A5 anderer Studientyp
191.	NCT04583956	A Multicenter Platform Trial of Putative Therapeutics for the Treatment of COVID-19 in Hospitalized Adults. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04583956	A1 andere Population
192.	NCT04583969	A Multicenter Platform Trial of Putative Therapeutics for the Treatment of COVID-19 in Hospitalized Adults. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04583969	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
193.	NCT04593940	Randomized Master Protocol for Immune Modulators for Treating COVID-19. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04593940	A2 andere Intervention
194.	NCT04596839	Antiviral Activity and Safety of Remdesivir in Bangladeshi Patients With Severe Coronavirus Disease (COVID-19): An Open Label, Multi-Center, Randomized Controlled Trial. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04596839	A1 andere Population
195.	NCT04610541	Open-label Study to Assess the Safety of REMdesivir-HU as Eligible Novel therapY for Moderate and Severe Covid-19 Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04610541	A5 anderer Studientyp
196.	NCT04640168	A Multicenter, Adaptive, Randomized Blinded Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Investigational Therapeutics for the Treatment of COVID-19 in Hospitalized Adults (ACTT-4). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04640168	A2 andere Intervention
197.	NCT04647669	WHO Public Health Emergency "Solidarity" Clinical Trial for COVID-19 Treatments. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04647669	A2 andere Intervention
198.	NCT04647695	An Open-label Randomized Controlled Trial on Interferon β -1b and Remdesivir Combination Versus Remdesivir as Treatment for COVID-19 Infection. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04647695	A1 andere Population
199.	NCT04678739	Efficacy and Safety of Remdesivir and Tocilizumab for the Management of Severe COVID-19: A Randomized Controlled Trial. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04678739	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
200.	NCT04713176	A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multi-center, Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of DW1248 With Remdesivir in Severe COVID-19 Patients. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04713176	A2 andere Intervention
201.	NCT04727775	A Retrospective Study of the Effect of Antiviral Drugs on the Treatment of SARS-CoV-2 COVID19. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04727775	A5 anderer Studientyp
202.	NCT04728880	Remdesivir in Adults With Covid-19: Mansoura University Hospital Experience. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04728880	A5 anderer Studientyp
203.	NCT04738045	Comparative Therapeutic Efficacy and Safety of Remdesivir Versus Lopinavir/ Ritonavir and Remdesivir Combination in COVID-19 Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04738045	A5 anderer Studientyp
204.	NCT04745351	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 Are Hospitalized for COVID-19. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04745351	A1 andere Population
205.	NCT04746183	AGILE: Seamless Phase I/IIa Platform for the Rapid Evaluation of Candidates for COVID-19 Treatment. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04746183	A1 andere Population
206.	NCT04779047	Comparative Therapeutic Efficacy and Safety of Remdesivir Plus Lopinavir/ Ritonavir and Tocilizumab Versus Hydroxychloroquine Plus Ivermectin and Tocilizumab in COVID-19 Patients.. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04779047	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
207.	EUCTR2020-005951-19-FR	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 - APL-D-003-20. ICTRP. 2025. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005951-19-FR	A2 andere Intervention
208.	NCT04832880	Factorial, Multicentric, Randomized Clinical Trial of Remdesivir and Immunotherapy in Combination With Dexamethasone for Moderate COVID-19 (the AMMURAVID Trial). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04832880	A2 andere Intervention
209.	NCT04843761	A Multicenter, Adaptive, Randomized, Blinded Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Investigational Therapeutics for Hospitalized Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome Associated With COVID-19. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04843761	A1 andere Population
210.	NCT04847622	A Multi-centre, Multi-country Retrospective Cohort Study to Evaluate the Clinical Outcomes in Adults With Covid-19 Who Have Been Treated With Remdesivir.. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04847622	A5 anderer Studientyp
211.	NCT04853901	Remdesivir Efficacy In Management Of COVID-19 Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04853901	A1 andere Population
212.	NCT04854837	Safety of Remdesivir Treatment in COVID-19 Patients Requiring Hemodialysis. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04854837	A5 anderer Studientyp
213.	NCT04871633	Effectiveness of Remdesivir in SARS-CoV2 Patients Presenting at Mayo Hospital Lahore. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04871633	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
214.	NCT04970719	The Efficacy of Baricitinib Plus Remdesivir Compared to Dexamethasone Plus Remdesivir in Hospitalised COVID-19 Patients With Diabetes Mellitus. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04970719	A2 andere Intervention
215.	NCT04988035	A Multicenter Platform Trial of Putative Therapeutics for the Treatment of COVID-19 in Hospitalized Adults. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04988035	A1 andere Population
216.	NCT05024006	An International Randomized Trial of Additional Treatments for COVID-19 in Hospitalized Patients Who Are All Receiving the Local Standard of Care Philippines. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05024006	A1 andere Population
217.	NCT05041907	Finding Treatments for COVID-19: A Phase 2 Multi-centre Adaptive Platform Trial to Assess Antiviral Pharmacodynamics in Early Symptomatic COVID-19 (PLATCOV). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05041907	A1 andere Population
218.	NCT05185284	Open-label Randomized Multicenter Comparative Study on the Efficacy and Safety of AREPLIVIR® (Favipiravir) for Parenteral Administration (PROMOMED RUS LLC, Russia) in Hospitalized Patients With COVID-19. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05185284	A2 andere Intervention
219.	NCT05502081	Clinical Study to Evaluate the Possible Efficacy and Safety of Antibodies Combination (Casirivimab and Imdevimab) Versus Standard Antiviral Therapy (Remdesivir and Favipiravir) as Antiviral Agent Against Corona Virus 2 Infection in Hospitalized COVID-19 Patients. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05502081	A5 anderer Studientyp
220.	NCT05587894	Optimisation of Antiviral Therapy in Immunocompromised COVID-19 Patients: a Randomized Factorial Controlled Strategy Trial: the OPTICOV Study. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05587894	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
221.	NCT05780268	A Multicenter, Adaptive, Randomized, Blinded Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Investigational Therapeutics for Hospitalized Patients With COVID-19 (Trial H1: LY3819253 (LY-CoV555)). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05780268	A2 andere Intervention
222.	NCT05780281	A Multicenter, Adaptive, Randomized, Blinded Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Investigational Therapeutics for Hospitalized Patients With COVID-19 (Trial H2: VIR-7831 (GSK4182136)). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05780281	A2 andere Intervention
223.	NCT05780424	A Multicenter, Adaptive, Randomized, Blinded Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Investigational Therapeutics for Hospitalized Patients With COVID-19 (Trial H3: BRII-196/BRII-198). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05780424	A2 andere Intervention
224.	NCT05780437	A Multicenter, Adaptive, Randomized, Blinded Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Investigational Therapeutics for Hospitalized Patients With COVID-19 (Trial H4: AZD7442). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05780437	A2 andere Intervention
225.	NCT05780463	A Multicenter, Adaptive, Randomized, Blinded Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Investigational Therapeutics for Hospitalized Patients With COVID-19 (Trial H5: MP0420). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05780463	A2 andere Intervention
226.	NCT05780541	A Multicenter, Adaptive, Randomized, Blinded Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Investigational Therapeutics for Hospitalized Patients With COVID-19 (Trial H6: PF-07304814). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05780541	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
227.	NCT05911906	An Open-label, Clinical Feasibility Study of the Efficacy of Remdesivir for Long-COVID.. ICTRP. 2025. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05911906	A5 anderer Studientyp
228.	NCT05925140	Comparative LUSZ Therapeutic Study of Antiviral, Antiretroviral, and Immunosuppressive Treatments in Hospitalized COVID-19 Patients With High-Risk Factors, Biomarkers, and Disease Progression.. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05925140	A2 andere Intervention
229.	NCT06729593	A Multicenter, Adaptive, Randomized, Blinded Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Investigational Therapeutics for Hospitalized Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome Associated With COVID-19 (Trial H2: Remdesivir). ICTRP. 2025. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06729593	A1 andere Population
230.	NCT06792214	Antiviral Strategies in the Prevention of Long-term Cardiovascular Outcomes Following COVID-19: The paxloviD/Remdesivir Effectiveness For the prEvention of loNg coviD (DEFEND) Clinical Trial. ICTRP. 2025. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06792214	A1 andere Population
231.	NCT06817889	An Open-Label Study to Assess the Safety and Efficacy of Remdesivir for Treatment of Symptomatic Laboratory-Confirmed Respiratory Syncytial Virus Infection of the Upper Respiratory Tract in Patients Receiving Cellular or Bispecific Antibody Therapies. ICTRP. 2025. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06817889	A5 anderer Studientyp
232.	NCT06860282	A Phase I, Randomized, Parallel-Controlled, Single and Multiple Ascending Dose Clinical Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic Profile of CX2101A Enteric-Coated Tablets in Healthy Chinese Adult Subjects. ICTRP. 2025. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06860282	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
233.	NCT06873633	A Phase II Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, Antiviral Activity and Acceptability of Remdesivir in Hospitalized Children Aged 0 to Less Than 2 Years with Respiratory Syncytial Virus (RSV)-Associated Lower Respiratory Tract Infection.. ICTRP. 2025. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06873633	A1 andere Population
234.	EUCTR2020-000936-23-BE	Multi-centre, adaptive, randomized trial of the safety and efficacy of treatments of COVID-19 in hospitalized adults - Discovery. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000936-23-BE	A1 andere Population
235.	EUCTR2020-000982-18-NO	The NOR Solidarity multicenter trial on the efficacy of different anti-viral drugs in SARS-CoV-2 infected patients (COVID-19). - NOR-SOLIDARITY. ICTRP. 2025. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000982-18-NO	A1 andere Population
236.	EUCTR2020-000982-18-SE	The NOR-SWE Solidarity multicenter trial on the efficacy of different anti-viral drugs in SARS-CoV-2 infected patients. - S-ReCOVID 19. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000982-18-SE	A1 andere Population
237.	EUCTR2020-001302-30-AT	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 respiratory syndrome coronavirus-2) ACOVACT (Austrian CoronaVirus Adaptive Clinical Trial). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001302-30-AT	A1 andere Population
238.	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 - Solidarity. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001366-11-ES	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
239.	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 - Solidarity PLUS. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001366-11-IE	A1 andere Population
240.	EUCTR2020-001366-11-PT	An international randomised trial of additional treatments for COVID-19 in hospitalised patients who are all receiving the local standard of care - Solidarity. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001366-11-PT	A1 andere Population
241.	EUCTR2020-004928-42-HU	Open-label study to assess the safety of REMdesivir-HU as Eligible Novel therapy for moderate and severe Covid-19 patients. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004928-42-HU	A5 anderer Studientyp
242.	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: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12620000037909	A1 andere Population
243.	ACTRN12620000445976	Australasian COVID-19 Trial (ASCOT): An International Multi-Centre Randomised Adaptive Platform Clinical Trial to Assess Different Treatment Regimens on the Clinical, Virological and Immunological Outcomes in Patients Diagnosed with SARS-CoV-2 Infection (COVID-19).. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12620000445976	A1 andere Population
244.	ACTRN12620001048976	A Phase 1 Open-Label, Parallel-Group, Single-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Remdesivir and Metabolites in Participants with Normal Renal Function and Renal Impairment. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12620001048976	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
245.	CTIS2022-501408-81-01	Optimisation of antiviral Therapy in Immunocompromised COVID-19 patients: a randomized factorial controlled strategy trial: the OPTICOV Study - ANRS0176s OPTICOV. ICTRP. 2025. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2022-501408-81-01	A1 andere Population
246.	CTRI/2020/10/02 8657	Effect of Remdesivir in the treatment of Covid-19 patients- An Observational Retrospective study. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/10/028657	A5 anderer Studientyp
247.	CTRI/2020/12/02 9615	Efficacy of Remdesivir versus Remdesivir plus Tocilizumab in moderate to severe COVID-19 patients, admitted in the CCU of a tertiary care hospital in West Bengal. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/12/029615	A1 andere Population
248.	CTRI/2021/01/03 0830	A Multicenter, Adaptive, Randomized, Blinded Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Investigational Therapeutics for Hospitalized Patients with COVID-19 - Therapeutics for Inpatients with COVID-19 (TICO). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/01/030830	A2 andere Intervention
249.	CTRI/2021/03/03 1661	A Randomized, Open Label, Balanced, Two-Treatment, One-Sequence, One-Period, Single Dose, Parallel design, Comparative Pharmacokinetic Exposure Evaluation Study of Test Product (T) [Remdesivir Sublingual Tablet 20 mg (JGL2020) (Dose 100 mg administered as 5 sublingual tablets X 20 mg) of Jubilant Generics Limited, India] with Reference Product (R) [Jubi-RTM (Remdesivir for injection 100 mg) (Dose 100 mg intravenous infusion) of Jubilant Generics Limited, India] in Healthy Adult, Human Subjects, Under Fasting Conditions. - None. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/03/031661	A1 andere Population
250.	CTRI/2021/03/03 1969	Phase I-II study of Topotecan combined with Dexamethasone and Remdesivir to reduce systemic inflammation in cancer patients with COVID-19 - TopVid1. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/03/031969	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
251.	CTRI/2021/04/032766	An Open Label, Prospective, Randomized, Comparative, Multiple Arm Clinical Study to Evaluate the Immunomodulatory Efficacy of Nichi Glucan in Comparison with Conventional Therapeutic Regimen in Adult Subjects with Covid 19 caused by SARS-CoV2(B-CoV). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/04/032766	A1 andere Population
252.	CTRI/2021/04/033036	A Randomized, Open Label, Balanced, Two-Treatment, One-Sequence, One-Period, Multiple-Dose, Parallel Design, Steady-State Comparison Study of Test Product (T) [Remdesivir Sublingual Tablets 20 mg (Dose 200 mg/day) of Jubilant Generics Limited, India] with Reference Product (R) [Jubi-RTM (Remdesivir for injection 100 mg) (Loading Dose 200 mg/day, Maintenance Dose 100 mg/day) of Jubilant Generics Limited, India] in Healthy Adult, Human Subjects, Under Fasting Conditions. - REMD-21-012, Version 00. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/04/033036	A1 andere Population
253.	CTRI/2021/04/033072	Absolute Bioavailability Study of Lupins Remdesivir Oral solution 100mg/5mL with Remdesivir for injection 100mg/20mL, in healthy, adult, human male subjects under fasting condition for the oral dose optimization and assessment of bioequivalence. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/04/033072	A1 andere Population
254.	CTRI/2021/05/033742	A Retrospective study of Comparing outcomes of Moderate and severe COVID-19 Pneumonia in patients treated with guideline based remdesivir regimen and non-remdesivir regimen – RESCUER study - RESCUER. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/05/033742	A5 anderer Studientyp
255.	CTRI/2021/05/033744	Pharmacokinetics of sulfobutylether- β -cyclodextrin (SBECD) and Remdesivir in patients with severe COVID19 and kidney disease.. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/05/033744	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
256.	CTRI/2021/08/035346	A randomised, single dose, open label, three-period, cross-over, comparative bioavailability study between the test product, Remdesivir oral solution 100 mg/5 mL (Cipla Ltd., India) and the reference product, CIPREMI (Lyophilised) Remdesivir for injection 100 mg/ vial (Cipla Ltd., India) in healthy adult male human subjects under fasting conditions. - 21-04-099. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/08/035346	A1 andere Population
257.	CTRI/2021/08/035537	Phase I dose-escalation study of Topotecan in moderate-severe COVID-19 patients - nil. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/08/035537	A5 anderer Studientyp
258.	CTRI/2021/11/037866	A multicenter, randomized, controlled, parallel-design trial evaluating Baricitinib in hospitalized patients with COVID19 pneumonia (COVID-BAR trial) - COVID-BAR. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/11/037866	A2 andere Intervention
259.	CTRI/2021/12/038637	A post approval for restricted use under emergency situation study to evaluate the Safety and Efficacy of DESREM LQTM in patients with Moderate to Severe Covid-19 in Indian population.. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/12/038637	A2 andere Intervention
260.	CTRI/2021/12/039011	A Multi-Center, Open label, Post approval for restricted use under emergency situation study to assess the Safety and Efficacy of Remdesivir in moderate to severe SARS CoV2 infection (COVID 19) in Indian patients.. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/12/039011	A1 andere Population
261.	CTRI/2022/02/040649	A Post Approval for Restricted Use Under Emergency Situation Study to Evaluate the Efficacy and Safety of DESREMTM in Patients with Moderate to Severe Covid-19 in Indian Population.. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/02/040649	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
262.	CTRI/2022/03/041252	An open label, prospective, non-comparative, multicenter, phase IV study to evaluate efficacy and safety of Remdesivir intravenous injection in treatment of subjects hospitalized with moderate to severe coronavirus disease (COVID-19). - NIL. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/03/041252	A5 anderer Studientyp
263.	CTRI/2023/04/052008	A Multicenter, Open-label, Single-arm, Post Approval for Restricted use under Emergency Situation Study, to Evaluate the Safety and Efficacy of Injection Remdesivir 100mg (Lyophilized) Manufactured by Syngene International limited in Patients with Corona Virus Disease 2019.. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2023/04/052008	A5 anderer Studientyp
264.	CTRI/2024/01/061987	Comparing Effectiveness of Physiotherapy versus Drug Management on Fatigue, Physical Functioning, and Episodic Disability for Myalgic Encephalomyelitis in Post-COVID-19 Condition - PCCPT. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2024/01/061987	A1 andere Population
265.	EUCTR2020-001784-88-FI	WHO SOLIDARITY Finland: The multicenter trial on the efficacy of different anti-viral drugs in SARS-CoV-2 infected patients (COVID-19) - SOLIDARITY Finland. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001784-88-FI	A1 andere Population
266.	IRCT20110425006280N11	Evaluation of pentoxifylline effect in treatment of patients with COVID-19, hospitalized in an intensive care unit, A randomized clinical trial. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20110425006280N11	A2 andere Intervention
267.	IRCT20150303021315N22	Evaluating the efficacy and safety of Adalimumab in patients with COVID-19. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20150303021315N22	A2 andere Intervention
268.	IRCT20150622022869N9	Comparison of the effect of interferon-beta 1a and Dexamethasone in hospitalized patients with Covid - 19.. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20150622022869N9	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
269.	IRCT20150819023685N3	Evaluation of the effect of feneel_terminalia chebula (FT®)powder on clinical and paraclinical symptoms in patients with Covid 19.. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20150819023685N3	A1 andere Population
270.	IRCT20151227025726N28	Evaluating the efficacy and safety of remdesivir in severe COVID-19 in hospitalized patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20151227025726N28	A1 andere Population
271.	IRCT20160516027929N8	Evaluation of the effectiveness of high flow nasal cannula (HFNC) oxygen delivery in comparison with non-invasive ventilation (NIV) in patients with COVID-19. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20160516027929N8	A2 andere Intervention
272.	IRCT20171122037571N2	A single-arm multicenter clinical trial to evaluate the safety and efficacy of Remdesivir in COVID-19 patients with progressive severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20171122037571N2	A5 anderer Studientyp
273.	IRCT20180209038673N6	Evaluation of the effect of cinnora supplement therapy in patients with severe form of COVID-19. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180209038673N6	A2 andere Intervention
274.	IRCT20180513039641N2	Determination of dandelion herbal capsule (Dandelherb) efficacy on symptom of patient with Covid-19 virus: a clinical trial study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180513039641N2	A2 andere Intervention
275.	IRCT20190804044429N5	Efficacy and safety of colchicine on clinical improvement in patients with COVID-19: A randomized, double blind clinical trial. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20190804044429N5	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
276.	IRCT2019080404429N7	Efficacy and safety of tofacitinib on clinical improvement in hospitalized patients with COVID19: A randomized, double blind multi-centre clinical trial. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2019080404429N7	A1 andere Population
277.	IRCT20200329046892N2	Effectiveness evaluation of Tofacitinib plus Remdesivir in comparison with Remdesivir in the treatment of adult patients with severe COVID-19 A randomized double-blind placebo-included clinical trial. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20200329046892N2	A1 andere Population
278.	IRCT20200404046937N5	Evaluation of the therapeutic effect of Remdesivir on COVID-19 patients, A single-arm clinical trial study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20200404046937N5	A5 anderer Studientyp
279.	IRCT20200405046953N1	Randomized trial of additional treatments for COVID-19 in hospitalized patients who are all receiving the local standard of care- Iranian SOLIDARITY multicentre trial. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20200405046953N1	A1 andere Population
280.	IRCT20200405046958N2	Evaluation of the effect of therapeutic plasma exchange in patients with acute respiratory distress syndrome caused by Covid 19 disease. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20200405046958N2	A2 andere Intervention
281.	IRCT20200409047007N2	The effect of methylene blue on acute respiratory distress syndrome in Covid-19 disease. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20200409047007N2	A2 andere Intervention
282.	IRCT20200420047147N2	Study of the effect of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors on the improvement rate and prognosis of diabetic patients with Covid-19. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20200420047147N2	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
283.	IRCT20200426047212N2	Efficacy of Tofacitinib/Remdesivir combination therapy compared to Remdesivir treatment on clinical status and laboratory findings of patients with severe Covid-19: A double-blind randomized clinical trial study. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20200426047212N2	A1 andere Population
284.	IRCT20200721048159N4	Comparison of Effectiveness of Remdesivir with Remdesivir and Interferon Beta-1 a Treatment Regime on Clinical Outcome of Covid 19 Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20200721048159N4	A1 andere Population
285.	IRCT20200723048178N2	Comparative Trial of Intermittent CPAP use in Hypoxemic Patients with COVID-19 infection. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20200723048178N2	A2 andere Intervention
286.	IRCT20201024049130N1	Evaluation of the efficacy of Silymarin nanomicelles in hospitalized patients with COVID-19. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20201024049130N1	A2 andere Intervention
287.	IRCT20201024049134N4	The Efficacy of standard treatment and dimethyl fumarate in the treatment of patients with COVID-19. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20201024049134N4	A2 andere Intervention
288.	IRCT20201111049347N1	Evaluation of the efficacy of Gallecina® oral capsules, a hydrogen sulfide prodrug, as an adjuvant therapy in hospitalized patients with COVID-19: a randomized placebo-controlled triple-blind clinical trial. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20201111049347N1	A2 andere Intervention
289.	IRCT20201227049854N1	Evaluation of the effect of Silymarin on hepatotoxicity induced by Remdesivir in patients with COVID-19 admitted to Shahrekord hospitals. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20201227049854N1	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
290.	IRCT20201229049872N1	Evaluation of the Efficacy and Safety of Colchicine plus Methylprednisolone Pulse Therapy in Treatment of Covid-19 Patients with ARDS. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20201229049872N1	A2 andere Intervention
291.	IRCT20210324050760N1	Evaluation of clinical course and disease consequences with or without Remdesivir intake in patients with COVID-19 infection. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20210324050760N1	A1 andere Population
292.	IRCT20210510051248N1	Comparison of clinical course of the disease in patients with Covid-19 infection with or without antibiotics. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20210510051248N1	A2 andere Intervention
293.	IRCT20210709051824N1	Assessment of utility of Remdesivir in Patients with Acute Kidney Injury or Chronic Kidney Disease in admitted COVID-19 patients. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20210709051824N1	A1 andere Population
294.	IRCT20210725051981N1	Efficacy and safety of Ethanol inhalation on early stage of COVID-19 (a clinical trial study). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20210725051981N1	A2 andere Intervention
295.	IRCT20210803052060N1	Evaluating the effect of Terminalia chebula, Pistacia lenticus and brown sugar oral preparation on respiratory clinical findings and inflammatory indicators in patients with COVID-19. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20210803052060N1	A2 andere Intervention
296.	IRCT20210901052358N2	Evaluation of the efficacy of Hydroxyurea administration on blood oxygen saturation of hospitalized patients with severe COVID-19. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20210901052358N2	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
297.	IRCT20210901052358N4	Evaluating the Efficacy of Ivermectin in the Treatment of COVID-19 Patients. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20210901052358N4	A2 andere Intervention
298.	IRCT20211017052786N1	Evaluation of the effectiveness of Colchicine tablets in mortality and duration of ICU hospitalization in patients under mechanical ventilation diagnosed with COVID-19. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20211017052786N1	A2 andere Intervention
299.	IRCT20220110053681N1	Evaluation of the Effects of Sertraline on the Prognosis of Patients with Covid - 19 Admitted to Hospital. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20220110053681N1	A2 andere Intervention
300.	IRCT20220227054140N1	The effects of a diet based on Iranian medicine on clinical outcomes and laboratory biomarkers of patients with COVID-19. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20220227054140N1	A2 andere Intervention
301.	IRCT20220407054446N1	Evaluation of the efficacy and safety of Co-trimoxazole in patients with COVID-19: A randomized open-label clinical trial. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20220407054446N1	A2 andere Intervention
302.	IRCT20220508054780N1	Evaluation of therapeutic effect of baricitinib in patients with severe pneumonia requiring non-invasive ventilation induced to Covid 19. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20220508054780N1	A2 andere Intervention
303.	IRCT20231008059655N1	?Comparison of the effect of adding nebulized low molecular weight heparin to the treatment of patients with Covid 19 who are treated with Remdesivir on an outpatient basis compared to the usual treatment during five days. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20231008059655N1	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
304.	ISRCTN11970082	An academic multicentre open-label single-arm study to record the efficacy of indomethacin among confirmed COVID-19 patients with mild and moderate symptoms. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN11970082	A5 anderer Studientyp
305.	ISRCTN13035264	A multicentre, adaptive, randomized blinded controlled trial of the safety and efficacy of investigational therapeutics for the treatment of COVID-19 in hospitalized adults – version for European Union/United Kingdom sites. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN13035264	A1 andere Population
306.	ISRCTN83971151	An international randomized trial of additional treatments for COVID-19 in hospitalized patients who are all receiving the local standard of care. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN83971151	A1 andere Population
307.	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 - Adaptive COVID-19 Treatment Trial (ACTT). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031190264	A1 andere Population
308.	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 - Adaptive COVID-19 Treatment Trial (ACTT-2). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031200035	A1 andere Population
309.	JPRN-jRCT2031200174	An International Multicenter, Adaptive, Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of the Safety, Tolerability and Efficacy of Anti-Coronavirus Hyperimmune Intravenous Immunoglobulin for the Treatment of Adult Hospitalized Patients at Onset of Clinical Progression of COVID-19 - Inpatient Treatment with Anti-Coronavirus Immunoglobulin (ITAC). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031200174	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
310.	JPRN-jRCT2080225160	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. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080225160	A1 andere Population
311.	JPRN-jRCT2080225161	A Phase 3 Randomized Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734) in Participants with Severe COVID-19. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080225161	A1 andere Population
312.	JPRN-jRCTs031220480	Evaluation of a post-exposure prophylaxis using Remdesivir against Ebola virus disease, a single-arm interventional trial - RemEP. ICTRP. 2025. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031220480	A1 andere Population
313.	LBCTR2020043495	An international randomised trial of additional treatments for COVID-19 in hospitalised patients who are all receiving the local standard of care - SOLIDARITY. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=LBCTR2020043495	A2 andere Intervention
314.	NCT06159283	Intravenous Immunoglobulin Replacement Therapy for Persistent COVID-19 in Patients With B-cell Impairment: a Multicenter Randomized Controlled Trial. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06159283	A1 andere Population
315.	NL-OMON49233	A Phase 3 Randomized Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734*) in Participants with Severe COVID-19 - Remdesivir in Participants with Severe COVID-19. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON49233	A4 andere Endpunkte
316.	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. 2025. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-031-21	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
317.	TCTR20211109004	Retrospective Study of Clinical Effectiveness of Remdesivir in the Treatment of Moderate to Severe and critical COVID-19 Infections. ICTRP. 2025. [Zugriffsdatum: 08.05.2025]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20211109004	A5 anderer Studientyp

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 4-34 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 4-34 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-34 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
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	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
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	
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?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen	

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
	beurteilen, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
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	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

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

Nicht zutreffend.

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. Quellspezifische 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 4-35 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel

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:

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:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**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:

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:
