

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Wirkstoff Nirmatrelvir/Ritonavir (D-835)

Vom 15. Dezember 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	16
4.	Verfahrensablauf.....	16
5.	Beschluss	18
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	24
B.	Bewertungsverfahren	29
1.	Bewertungsgrundlagen	29
2.	Bewertungsentscheidung.....	29
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	29
2.2	Nutzenbewertung	29
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	30
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	31
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	36
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	37
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	37

5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	39
5.1	Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH	39
5.2	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)	90
5.3	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	95
5.4	Stellungnahme der Deutschen Arbeitsgemeinschaft ambulant tätiger Ärztinnen und Ärzte für Infektionskrankheiten und HIV- Medizin e. V. (dagnä)	103
5.5	Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	109
5.6	Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	114
5.7	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ) ..	119
5.8	Stellungnahme der AstraZeneca GmbH.....	145
5.9	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der der Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO)	154
D.	Anlagen.....	169
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	169
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	187

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Mit Beschlusdatum vom 20. Januar 2022 hat der G-BA eine Ausnahmeregelung zur zeitlich befristeten Aussetzung der Pflicht zur Übermittlung des Dossiers für das Verfahren der Nutzenbewertung des Arzneimittels Paxlovid zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19), das sich während der fortbestehenden sehr hohen Gefährdung durch COVID-19 für die Gesundheit der Bevölkerung in Deutschland in einem sog. „Rolling-Review“-Verfahren der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) befindet, beschlossen. Der pharmazeutische Unternehmer wurde aufgefordert, nach Ablauf der Aussetzungsfrist ein vollständiges Dossier nach Kap. 5 § 11 VerFO zu übermitteln. Die zeitlich befristete Aussetzung der Pflicht zur Übermittlung des Dossiers nach Kap. 5 § 11 VerFO lässt die an die maßgeblichen Zeitpunkte nach Kap. 5 § 8 Abs. 1 S. 1 Nr. 1 und 2 VerFO anknüpfenden Rechtswirkungen unberührt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 28. Juni 2022 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 4. Oktober 2022 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Wirkstoff Nirmatrelvir/Ritonavir (D-835) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Wirkstoff Nirmatrelvir/Ritonavir (D-835) nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Wirkstoff Nirmatrelvir/Ritonavir (D-835) (Paxlovid) gemäß Fachinformation

Paxlovid wird angewendet zur Behandlung einer Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15.12.2022):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nirmatrelvir/Ritonavir:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Casirivimab/Imdevimab, Regdanvimab, Remdesivir, Sotrovimab und Tixagevimab/Cilgavimab sind zugelassen zur Behandlung von COVID-19 bei Patienten, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht.
- zu 2. Im Anwendungsgebiet der Therapie von COVID-19, ohne Bedarf einer zusätzlichen Sauerstoffzufuhr und mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf, sind keine nicht-medikamentösen Behandlungen angezeigt.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Remdesivir nach § 35a SGB V vom 16. September 2021 und 7. Juli 2022.

Beschluss über die Nutzenbewertung von Casirivimab/Imdevimab nach § 35a SGB V vom 6. Oktober 2022.

Beschluss über die Nutzenbewertung von Sotrovimab nach § 35a SGB V vom 3. November 2022.

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt

Zum aktuellen Zeitpunkt orientiert sich die Behandlung von COVID-19 an der klinischen Ausprägung (mild, schwer) mit den vorwiegenden Symptomen.

Ein überwiegender Anteil der Erwachsenen mit leichter bis moderater, symptomatischer COVID-19 kann ambulant (d.h. in häuslicher Isolation) betreut werden. Spezifische therapeutische Maßnahmen sind in der Regel bei leicht bis moderat symptomatischer COVID-19 nicht erforderlich. Bei Personen in ambulanter Betreuung können supportive Maßnahmen z.B. Analgetika oder Antipyretika und bei älteren und/oder vorerkrankten Patientinnen und Patienten ggf. eine Thromboembolieprophylaxe beinhalten.

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung wurden die Wirkstoffe Remdesivir, Casirivimab/Imdevimab und Sotrovimab durch den G-BA bewertet.

Für Remdesivir wurde für Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt.

Bisher besteht nur begrenzte Erfahrung mit diesem Wirkstoff in der Versorgung, weshalb der Stellenwert bisher nicht abschließend beurteilbar ist. Daher wird Remdesivir nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Patientengruppe bestimmt.

Für Casirivimab/Imdevimab wurde für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit einer COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen, für die ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht und bei denen die Infektion mit einer Virusvariante erfolgt, gegenüber der Casirivimab/Imdevimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt. Die Virusvarianten, gegenüber denen Casirivimab/Imdevimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist, kursieren derzeit nicht mehr. Für Casirivimab/Imdevimab konnte gegenüber den derzeit dominierenden Omikron-Varianten keine ausreichende Wirksamkeit anhand von in vitro Neutralisationstests nachgewiesen werden. Folglich hat der G-BA für Patientinnen und Patienten mit COVID-19 durch eine Infektion mit einer Virusvariante, gegenüber der Casirivimab/Imdevimab keine ausreichende Wirksamkeit aufweist, keinen Zusatznutzen feststellen können. Daher wird Casirivimab/Imdevimab zum jetzigen Zeitpunkt nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für Nirmatrelvir/Ritonavir bestimmt. Für Sotrovimab wurde für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit einer COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen, für die ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht und bei denen die Infektion mit einer Virusvariante erfolgt, gegenüber der Sotrovimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt. Die Virusvarianten, gegenüber denen Sotrovimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist, kursieren derzeit nicht mehr. Für Sotrovimab konnte gegenüber den derzeit dominierenden Omikron-Varianten nur eine deutlich reduzierte Wirksamkeit anhand von in vitro Neutralisationstests nachgewiesen werden. Folglich hat der G-BA für Patientinnen und Patienten mit COVID-19 durch eine Infektion mit einer Virusvariante, gegenüber der Sotrovimab eine deutlich reduzierte oder keine ausreichende Wirksamkeit aufweist, keinen Zusatznutzen feststellen können. Daher wird Sotrovimab zum jetzigen Zeitpunkt nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für Nirmatrelvir/Ritonavir bestimmt.

Seit kurzer Zeit sind darüber hinaus die Wirkstoffe Regdanvimab (in Deutschland derzeit nicht verfügbar) und Tixagevimab/Cilgavimab zur Behandlung von COVID-19-Patienten, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, zugelassen. Der Wirkstoff Molnupiravir ist noch nicht in der EU zugelassen, kann aber aufgrund der Allgemeinverfügung des Bundesministeriums für Gesundheit vom 25. März 2022 zum Bezug und zur Anwendung monoklonaler Antikörper und zum Bezug und zur Abgabe antiviraler, oral einzunehmender Arzneimittel gegen COVID-19 zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keinen zusätzlichen Sauerstoff benötigen und ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines schweren COVID-19-Verlaufs angewendet werden.

Die klinische Bedeutung dieser Therapieoptionen ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht beurteilbar. Auch wird den antiviralen Substanzen in den Leitlinien derzeit lediglich eine schwache bzw. offene Empfehlung für spezielle Risikogruppen ausgesprochen. Aufgrund der begrenzten Erfahrung mit diesen Wirkstoffen in der Versorgung stellen diese Wirkstoffe zum jetzigen Zeitpunkt keinen Bestandteil der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Im weiteren Verlauf der Erkrankung kann es zu einer Verschlechterung der Symptome kommen, sodass eine Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 angezeigt sein kann. Diese Therapiesituation wird für den Behandlungsbeginn mit Nirmatrelvir/Ritonavir

nicht mehr vom vorliegenden Anwendungsgebiet adressiert. In diesen Fällen kann, insbesondere bei einer schweren Organbeteiligung (Lunge, Niere), auch eine intensivmedizinische Intervention notwendig sein. Für Erwachsene mit schwereren Verläufen, die einer Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 bedürfen, können supportive Maßnahmen unter anderem die frühzeitige Sauerstoffgabe oder bei schwerer respiratorischer Beeinträchtigung auch die mechanische Beatmung sowie in Abhängigkeit der Vor- und Begleiterkrankungen eine Thromboseprophylaxe bzw. therapeutische Antikoagulation und eine bilanzierte Flüssigkeitstherapie beinhalten. Eine Prävention von Sekundärinfektionen sowie eine leitliniengerechte Sepsistherapie sollte gegeben sein.

Entsprechend der S3-Leitlinie zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19 soll eine Therapie mit Dexamethason bei Patienten mit Low-Flow/High-Flow-Sauerstofftherapie oder nicht-invasiver/invasiver Beatmung erfolgen. Da dies spätere Therapiesituationen betrifft, ist es von der für das vorliegende Anwendungsgebiet hergeleiteten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht umfasst.

In der Gesamtschau der Evidenz und der klinischen Praxis erachtet der G-BA zum aktuellen Zeitpunkt für die zu bewertende Patientenpopulation eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie für Nirmatrelvir/Ritonavir. Als Therapie nach ärztlicher Maßgabe wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, Behandlung von COVID-19 gewährleistet. In der Therapie nach ärztlicher Maßgabe von nicht-hospitalisierten Patienten sind in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere, sofern angezeigt, primär symptomatische medikamentöse Therapien (z.B. Analgetika, Antipyretika, Thromboseprophylaxe) zu berücksichtigen. Bei einem Fortschreiten der Krankheit und Hospitalisierung der Patienten sind sowohl im Interventionsarm, als auch im Kontrollarm weitere, sowohl medikamentöse (z.B. Dexamethason; Antikoagulation/Thromboseprophylaxe, Antibiotika), wie auch nicht-medikamentöse Therapien (z.B. Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) zu berücksichtigen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Wirkstoff Nirmatrelvir/Ritonavir (D-835) wie folgt bewertet:

Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nirmatrelvir/Ritonavir legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie EPIC-HR vor. Darüber hinaus legt der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Auswertungen der Studie EPIC-SR vor.

EPIC-HR

Bei der Studie EPIC-HR handelt es sich um eine placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Studie zur ambulanten Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir bei erwachsenen Patientinnen und Patienten in der Frühphase von COVID-19, bei denen ≥ 1 Risikofaktor für einen schweren Verlauf von COVID-19 vorlag. In die Studie wurden symptomatische Patientinnen und Patienten mit bestätigter SARS-CoV-2-Infektion eingeschlossen, die mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR)-Test ≤ 5 Tage vor Randomisierung nachgewiesen wurde. Aus dem Bewertungsbericht der europäischen Arzneimittel-Agentur geht hervor, dass 99% der Patientinnen und Patienten mit der Delta-Variante infiziert waren. In der Studie wurde ausschließlich die ambulante Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir untersucht. Zudem wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten ohne Impfschutz gegen SARS-CoV-2 betrachtet.

In der Studie EPIC-HR waren zudem nur wenige Patientinnen und Patienten mit komplexen Risikofaktoren eingeschlossen. Darüber hinaus waren Patientinnen und Patienten mit einer früheren, molekular diagnostisch bestätigten SARS-CoV-2 Infektion von der Studie EPIC-HR ausgeschlossen. Jedoch wies etwa die Hälfte der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten trotz dieser Einschränkungen gemäß Einschlusskriterien einen positiven Serostatus zu Studienbeginn auf.

Insgesamt wurden in der Studie 2246 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 der Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir oder Placebo zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region und nach Behandlung oder geplanter Behandlung mit monoklonalen Antikörpern gegen COVID-19.

Der primäre Endpunkt der Studie war der kombinierte Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod jeglicher Ursache bis Tag 28. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren die Gesamtmortalität, Endpunkte zur Morbidität sowie unerwünschte Ereignisse (UEs). Die Nachbeobachtung betrug gemäß Studienplanung endpunktspezifisch bis zu 24 Wochen.

Relevante Teilpopulation

In die Studie EPIC-HR wurden Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Risikofaktor für einen schweren COVID-19-Verlauf eingeschlossen. Die in den Einschlusskriterien definierten Risikofaktoren entsprachen jedoch nicht vollumfänglich den vom Robert Koch-Institut (RKI) definierten Risikofaktoren. Das RKI sieht ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf erst ab einem Body Mass Index (BMI) von > 30 . Hiervon ausgehend bildete der pharmazeutische Unternehmer für die vorliegende Nutzenbewertung die RKI modifizierte Intention-to-Treat-2-(RKI-mITT2)-Population, die ein BMI von ≥ 30 als Risikofaktor definiert. Patientinnen und Patienten dieser Teilpopulation mussten mindestens 1 spezifische Vorerkrankung (z. B. immunsuppressive Erkrankung oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen) oder die Einnahme von immunschwächenden Medikamenten oder ein Alter von ≥ 60 Jahre oder ein BMI von ≥ 30 aufweisen oder Rauchen. Die relevante Teilpopulation umfasste 1908 Patientinnen und Patienten.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

In der Studie EPIC-HR kamen zugelassene oder sich in Prüfung befindliche antivirale Wirkstoffe und monoklonale Antikörper gegen SARS-COV-2 nicht oder nur in geringem Umfang zum Einsatz. Als Begleittherapien zur Behandlung von COVID-19 wurden in der Studie EPIC-HR insbesondere entzündungs- und schmerzhemmende Wirkstoffe verabreicht. Die Begleitbehandlung mit entzündungs- und schmerzhemmenden Wirkstoffen in der Studie EPIC-HR stellt trotz der zunehmenden Verfügbarkeit und Anwendung von Virostatika und monoklonalen Antikörpern aus Sicht des G-BA zum jetzigen Zeitpunkt insgesamt eine

hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet dar.

Übertragbarkeit auf die aktuelle Situation der Pandemie in Deutschland

Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Impfung gegen SARS-CoV-2 waren aus der Studie EPIC-HR ausgeschlossen. Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung weist dagegen ein großer Anteil der Bevölkerung bereits eine ausreichende Immunisierung durch adäquaten Impfschutz und/oder ggf. vorangegangener Virusexposition auf. Durch die Immunisierung reduziert sich das Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung deutlich. Ein hoher Anteil der Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf hatten, ist daher durch die Immunisierung nicht mehr in die Gruppe der Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko einzuordnen. Hiervon ausgenommen sind jedoch insbesondere Patientinnen und Patienten mit immunsuppressiver Therapie (z.B. Immunsuppression nach Organtransplantation, Chemotherapie), einer immunsupprimierenden Erkrankung oder sehr hohem Lebensalter, bei denen trotz einer Immunisierung ggf. kein ausreichender Immunschutz aufgebaut werden kann, so dass unabhängig vom Impfschutz weiterhin ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf besteht. Darüber hinaus zählen hierzu Patientinnen und Patienten, die mindestens einen präexistierenden Risikofaktor für eine Krankheitsprogression hin zur Hospitalisierung aufweisen oder ≥ 60 Jahre alt sind und sich bislang nicht haben impfen lassen. Insgesamt wird daher die Patientenpopulation unabhängig vom Impfstatus als Ganzes betrachtet.

Des Weiteren wurde bei den untersuchten Studienteilnehmern und Studienteilnehmerinnen in Übereinstimmung mit dem Infektionsgeschehen zum Durchführungszeitraum der Studie die Omikron-Virusvarianten, bei denen das Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung und die beobachtete Zahl der Hospitalisierungen deutlich geringer ist, nicht nachgewiesen.

Trotz der hier beschriebenen großen Unsicherheiten ist die Übertragung der Ergebnisse von den in der Studie EPIC-HR eingeschlossenen ungeimpften Patientinnen und Patienten auf Patientengruppen, die trotz Impfung keine vollständige Immunisierung erreichen oder bei denen trotz Immunkompetenz und vollständiger Impfung komplexe Risikofaktoren vorliegen, grundsätzlich möglich.

Daher wird die vorliegende Studie für die Bewertung des Zusatznutzens bei Patientinnen und Patienten, die noch keine Impfung gegen SARS-CoV-2 erhalten haben oder bei denen keine vollständige Immunisierung gegen SARS-CoV-2 vorliegt, bzw. bei denen trotz Immunkompetenz und vollständiger Impfung aufgrund komplexer Risikofaktoren weiterhin ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, herangezogen.

EPIC-SR

Der pharmazeutische Unternehmer hat im Stellungnahmeverfahren Auswertungen einer Teilpopulation der Studie EPIC-SR vorgelegt und metaanalytisch mit Ergebnissen der Studie EPIC-HR zusammengefasst. Allerdings legt der pharmazeutische Unternehmer keine vollständige Aufbereitung der Daten gemäß Modulvorlagen vor. Unabhängig hiervon ist fraglich, ob die in der Teilpopulation eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu einem relevanten Anteil dem vorliegenden Anwendungsgebiet entsprechen. Bei dem überwiegenden Teil (70%) der Teilpopulation handelt es sich gemäß Angaben in der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers um vollständig geimpfte Patientinnen und Patienten, wobei eine vollständige Immunisierung entsprechend der Definition der Ständigen Impfkommision das Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 reduziert. Dementsprechend sind diese Patientinnen und Patienten vom vorliegenden Anwendungsgebiet möglicherweise nicht umfasst, da kein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf der Erkrankung besteht. Es lässt sich aus den vorliegenden Informationen auch nicht

ableiten, dass Patientinnen und Patienten mit unvollständiger Immunisierung, mit relevantem Risiko für ein unzureichendes Impfansprechen oder komplexen Risikofaktoren eingeschlossen wurden, für die trotz vollständiger Impfung ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf besteht. Zudem durften Patientinnen und Patienten mit einer immunsuppressiven Erkrankung oder einer längeren Behandlung mit einer immunsuppressiven Therapie gemäß Ausschlusskriterien nicht an der Studie EPIC SR teilnehmen.

Aus den genannten Gründen wird die Studie EPIC-SR nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Nirmatrelvir/Ritonavir.

Morbidität

Schwere COVID-19

Der Endpunkt „schwere COVID-19“ war in der Studie EPIC-HR operationalisiert als > 24 Stunden Akutversorgung in einem Krankenhaus oder einer ähnlichen Akutversorgungseinrichtung. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der Endpunkt schwere COVID-19 operationalisiert als Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 herangezogen. Es wird davon ausgegangen, dass die Hospitalisierung nach Ermessen des behandelnden Arztes oder der behandelnden Ärztin erfolgte. Auf Basis der Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit der Notwendigkeit zusätzlichen Sauerstoffs wird zudem davon ausgegangen, dass die Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 eine hinreichende Annäherung an das Auftreten von schweren Krankheitsverläufen darstellt.

Für den Endpunkt „schwere COVID-19“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Nirmatrelvir/Ritonavir.

Bedarf intensiv-medizinischer Betreuung aufgrund jeglicher Ursache

Der Endpunkt „Bedarf intensiv-medizinischer Betreuung aufgrund jeglicher Ursache“ stellt eine weitere Operationalisierung der Krankheitsprogression dar und wird daher für die Nutzenbewertung herangezogen. Für den Endpunkt „Bedarf intensiv-medizinischer Betreuung aufgrund jeglicher Ursache“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Nirmatrelvir/Ritonavir.

Linderung von COVID-19-Symptomen bis Tag 28

Für die Studie EPIC-HR wurden 14 COVID-19-Symptome (unter anderem Myalgie, Kurzatmigkeit, Schüttelfrost, Husten) täglich über 28 Tage anhand eines digitalen Patiententagebuchs erhoben. Bei der Erhebung der Symptome wurde deren Schwere auf einer 4-Punkte-Likert-Skala eingeschätzt, in der der Wert 0 keinem Auftreten des entsprechenden Symptoms und die Werte 1, 2 und 3 jeweils einen milden, mittelschweren oder schweren Schweregrad des jeweiligen Symptoms entspricht. Der pharmazeutische Unternehmer legt sowohl Auswertungen zu der Zeit bis zur Linderung jedes einzelnen, erhobenen COVID-19-Symptoms vor, als auch Auswertungen zur Zeit bis zur Linderung aller Symptome insgesamt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die Zeit bis zur Linderung aller Symptome herangezogen. Die Linderung der COVID-19-Symptome war operationalisiert als das Ereignis, das am ersten von 4 aufeinanderfolgenden Tagen auftrat, an denen alle Symptome, die bei Eintritt in die Studie als mittelschwer (2) oder schwer (3) eingestuft wurden, als leicht (1) oder nicht vorhanden (0) eingestuft wurden und alle Symptome, die bei Eintritt in die Studie als leicht (1) oder nicht vorhanden (0) eingestuft wurden, als nicht vorhanden (0) eingestuft wurden. Der erste Tag des Zeitraums der 4 aufeinanderfolgenden Tage galt als Zeitpunkt des Ereignisses.

Für den Endpunkt „Linderung von COVID-19-Symptomen bis Tag 28“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Nirmatrelvir/Ritonavir.

COVID-19-Symptome zu Woche 24

Zusätzlich wurden COVID-19-Symptome zum Studienende nach 24 Wochen telefonisch erhoben. Bei dieser Erhebung wurden neben den 14 Symptomen zusätzlich Konzentrationschwierigkeiten, Schlafstörungen, Herzklopfen und andere Symptome ausgewertet.

Für den Endpunkt „COVID-19-Symptome zu Woche 24“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-COVID-19), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Die Endpunkte „Aktivitätsbeeinträchtigung“ erhoben mittels der Frage 6 des WPAI-COVID-19 und „Gesundheitszustand“ erhoben mittels der VAS des EQ-5D sind patientenrelevant und werden zur Nutzenbewertung herangezogen. Der Gesundheitszustand erhoben mittels der VAS des EQ-5D sollte an Tag 1, Tag 5, Tag 14, Tag 34 sowie im Rahmen des Follow-up zu Woche 12 und Woche 24 erhoben werden. Der Endpunkt Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-COVID-19) wurde zu Tag 5 und Tag 14 sowie zu Woche 12 und Woche 24 erhoben.

Bei beiden Endpunkten sind die Rücklaufquoten zu Beginn der Erhebung mit jeweils etwa 3 % sehr niedrig. Zu späteren Erhebungszeitpunkten steigen die Rücklaufquoten zwar, bleiben aber jeweils auf niedrigem Niveau unter 45 %. Folglich gehen nur sehr wenige Patientinnen und Patienten in die Auswertungen ein, sodass für die Nutzenbewertung keine verwertbaren Daten vorliegen.

Lebensqualität

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie EPIC-HR nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen liegen keine verwertbaren Daten vor. Bei der Erhebung der SUEs, der schweren UEs und der Abbrüche wegen UEs wurden in der Studie EPIC-HR in relevantem Umfang erkrankungsbezogene Ereignisse miterfasst. Hinweise darauf ergeben sich auch daraus, dass jeweils mehr Ereignisse im Placeboarm als im Verumarm auftraten.

Insgesamt liegen damit keine verwertbaren Daten zur Bewertung der Nebenwirkungen von Nirmatrelvir/Ritonavir vor. Basierend auf den Ergebnissen zu häufigen SUE, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs werden jedoch keine negativen Effekte von Nirmatrelvir/Ritonavir in einem Ausmaß erwartet, welche den Zusatznutzen von Nirmatrelvir/Ritonavir infrage stellen können.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung liegt die doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie EPIC-HR vor, in der Nirmatrelvir/Ritonavir gegenüber Placebo bei nicht hospitalisierten Patientinnen und Patienten in der Frühphase von COVID-19, ohne notwendige zusätzliche Sauerstoffzufuhr und mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf, verglichen wurde.

In der Kategorie Mortalität zeigt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Nirmatrelvir/Ritonavir.

In der Kategorie Morbidität zeigen sich für die Endpunkte „schwere COVID-19“, „Bedarf intensiv-medizinischer Betreuung aufgrund jeglicher Ursache“ und „Linderung von COVID-19-Symptomen bis Tag 28“ statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir im Vergleich zum Kontrollarm. Für den weiteren Endpunkt der Kategorie Morbidität „COVID-

19-Symptome zu Woche 24“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Morbiditätseindpunkte „Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-COVID-19)“ und „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ liegen keine verwertbaren Daten vor. Endpunkte für die Kategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie nicht erhoben.

Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen liegen keine verwertbaren Daten vor. Basierend auf den Ergebnissen zu häufigen SUEs, schweren SUEs und Abbrüchen wegen UEs werden jedoch keine negativen Effekte von Nirmatrelvir/Ritonavir in einem Ausmaß erwartet, welche den Zusatznutzen von Nirmatrelvir/Ritonavir infrage stellen können.

Zusammenfassend zeigen sich positive Effekte in den Kategorien Mortalität und Morbidität, denen keine negativen Effekte entgegenstehen.

In der Gesamtschau der Ergebnisse auf Basis der positiven Effekte in den Endpunkten „Gesamt mortalität“, „schwere COVID-19“, „Bedarf intensiv-medizinischer Betreuung aufgrund jeglicher Ursache“ und „Linderung von COVID-19-Symptomen bis Tag 28“ wird ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der Therapie nach ärztlicher Maßgabe abgeleitet.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der randomisierten, doppelblinden Studie EPIC-HR.

Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotential wird für die Ergebnisse zu allen verwertbaren Endpunkten außer dem Endpunkt „Linderung von COVID-19-Symptomen bis Tag 28“ als niedrig eingestuft.

Ungeachtet dessen verbleiben Unsicherheiten hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Die Übertragung der Ergebnisse von den in der Studie EPIC-HR eingeschlossenen ungeimpften Patientinnen und Patienten auf Patientengruppen, die trotz Impfung keine vollständige Immunisierung erreichen oder bei denen trotz Immunkompetenz und vollständiger Impfung komplexe Risikofaktoren vorliegen, ist grundsätzlich möglich. Es bleibt jedoch unklar, ob die beobachteten Effekte der ungeimpften Patientinnen und Patienten uneingeschränkt auf diese Patientengruppen übertragbar sind. Ferner bestehen Unsicherheiten bezüglich der Übertragbarkeit auf den aktuellen Versorgungskontext hinsichtlich der Virusvarianten in Bezug auf die Krankheitsverläufe, da die derzeit zirkulierende Variante Omikron ist, während in der Studie die weit überwiegende Anzahl an Patientinnen und Patienten mit der Delta Variante infiziert waren.

Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse für die vorliegende Fragestellung ist daher insgesamt reduziert. Insgesamt verbleiben daher relevante Unsicherheiten hinsichtlich der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext, die in der Gesamtschau für die Aussagesicherheit die Ableitung eines Anhaltspunkts für einen Zusatznutzen rechtfertigen.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Paxlovid mit der Wirkstoffkombination Nirmatrelvir/Ritonavir. Nirmatrelvir/Ritonavir ist zugelassen zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie EPIC-HR vor, die Nirmatrelvir/Ritonavir im Vergleich zu Placebo bei Patientinnen und Patienten im frühen Stadium der COVID-19-Erkrankung untersucht.

In der Kategorie der Mortalität zeigt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität ein Vorteil für Nirmatrelvir/Ritonavir. Bei der Morbidität zeigen sich statistisch signifikante Vorteile für die Endpunkte „schwere COVID-19“, „Bedarf intensiv-medizinischer Betreuung aufgrund jeglicher Ursache“ und „Linderung von COVID-19-Symptomen bis Tag 28“ zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir im Vergleich zum Kontrollarm.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine Daten vor. Vorgelegte Daten zu Nebenwirkungen waren für die Nutzenbewertung nicht verwertbar.

Zusammenfassend zeigen sich positive Effekte in den Kategorien Mortalität und Morbidität, denen keine negativen Effekte entgegenstehen.

Aufgrund der Limitationen hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den aktuellen deutschen Versorgungskontext, ist die Aussagesicherheit der Studienergebnisse für die vorliegende Fragestellung insgesamt reduziert.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nirmatrelvir/Ritonavir gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe abgeleitet.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Dem Beschluss werden die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG zu Remdesivir (Auftrag A22-04) zugrunde gelegt.

Da der im Dossier zu Nirmatrelvir/Ritonavir veranschlagte Anteilswert für das Kriterium „erhöhtes Risiko, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln“ für die Obergrenze der Patientenzahlen mutmaßlich eine deutliche Überschätzung darstellt, ist davon auszugehen, dass die wahre Patientenzahl näher an der Obergrenze aus dem Dossier zu Remdesivir (ca. 1,3 Millionen) liegt als an der Obergrenze aus dem Dossier zu Nirmatrelvir/Ritonavir (ca. 13,8 Millionen).

Ebenfalls ist davon auszugehen, dass der wahre Wert für die Untergrenze näher an dem im Dossier zu Remdesivir angegebenen Wert (ca. 218.000) liegt, als an dem Wert aus dem Dossier zu Nirmatrelvir/Ritonavir (ca. 44.500), da er näher an den RKI-Angaben zu Hospitalisierungsfällen im Zusammenhang mit COVID-19 des Jahres 2022 liegt. Insgesamt erscheint das Heranziehen der Zahlen aus dem Beschluss zu Remdesivir als sachgerecht.

Die Patientenzahlen sind jedoch aufgrund von nicht ausreichend vorhersehbaren Einflüssen wie Varianten von SARS-CoV-2, Immunität und Maßnahmen zum Bevölkerungsschutz mit massiven Unsicherheiten verbunden.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Paxlovid (Wirkstoffkombination: Wirkstoff Nirmatrelvir/Ritonavir (D-835)) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 29. September 2022):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/paxlovid-epar-product-information_de.pdf

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Nutzenbewertungsdossier.

Nirmatrelvir / Ritonavir ist derzeit nicht mit dem pharmazeutischen Unternehmer Pfizer als Vertreter in der Lauer-Taxe gelistet. Der Preis des Arzneimittels wird daher den Angaben des Unternehmers im Nutzenbewertungsdossier entnommen. Der Unternehmer gibt in Modul 3 seines Dossiers einen Herstellerabgabepreis (APU/HAP) von 900 € und einen Taxe-VK (gesamt) von 1 149,16 € an. Nirmatrelvir / Ritonavir wird derzeit mit dem Bundesministerium für Gesundheit als Vertreter in der Lauer-Taxe unter einem anderen Preis gelistet. Der angegebene Preis ergibt sich aus den Regelungen der SARS-CoV-2 Arzneimittelversorgungsverordnung und wird nicht zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung abgerechnet.

In der Therapie nach ärztlicher Maßgabe von nicht-hospitalisierten Patientinnen und Patienten sind in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere, sofern angezeigt primär symptomatische medikamentöse Therapien (z.B. Analgetika, Antipyretika, Thromboseprophylaxe) zu berücksichtigen. Die Kosten für die genannte medikamentöse Therapie sind patientenindividuell unterschiedlich und demnach nicht bezifferbar.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nirmatrelvir / Ritonavir	2 x täglich	1	5,0	5,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nirmatrelvir / Ritonavir	300 mg / 100 mg	600 mg / 200 mg	4 x 150 mg / 2 x 100 mg	5,0	20 x 150 mg / 10 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packunggröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nirmatrelvir / Ritonavir	30 FTA	1.149,16 €	1,77 €	63,00 €	1 084,39 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzung: FTA = Filmtabletten					

Angaben des pharmazeutischen Unternehmers

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Nirmatrelvir/Ritonavir eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der Gemeinsame Bundesausschuss alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. Dezember 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 28. Juni 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Wirkstoff Nirmatrelvir/Ritonavir (D-835) beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. Juni 2022 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zur Wirkstoffkombination Wirkstoff Nirmatrelvir/Ritonavir (D-835) beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. September 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 4. Oktober 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 25. Oktober 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 7. November 2022 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. Dezember 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Dezember 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. Dezember 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	2. November 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. November 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung,
AG § 35a	16.11.2022; 30.11.2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Dezember 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Dezember 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. Dezember 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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)

Wirkstoff Nirmatrelvir/Ritonavir (D-835) (COVID-19)

Vom 15. Dezember 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Dezember 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 3. November 2022 (BAnz AT 20.01.2023 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Wirkstoff Nirmatrelvir/Ritonavir (D-835) wie folgt ergänzt:**

Wirkstoff Nirmatrelvir/Ritonavir (D-835)

Beschluss vom: 15. Dezember 2022
In Kraft getreten am: 15. Dezember 2022
BAnz AT 03.02.2023 B4

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 28. Januar 2022):

Paxlovid wird angewendet zur Behandlung einer Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. Dezember 2022):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Wirkstoff Nirmatrelvir/Ritonavir (D-835) gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:²

Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln

² Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-64) sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil in der Gesamtmortalität
Morbidität	↑	Vorteile bei den Endpunkten schwere COVID-19, Bedarf intensiv-medizinischer Betreuung aufgrund jeglicher Ursache und Linderung von COVID-19-Symptomen bis Tag 28
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

Studie EPIC-HR: placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Phase-2/3-Studie; direkter Vergleich: Nirmatrelvir/Ritonavir vs. Placebo

Mortalität

Studie EPIC-HR Endpunkt	Nirmatrelvir/Ritonavir		Placebo		Nirmatrelvir/ Ritonavir vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
Gesamtmortalität	944	0 (0)	964	15 (1,6)	0,03 [0,00; 0,55]; 0,017

Morbidität

Studie EPIC-HR Endpunkt	Nirmatrelvir/Ritonavir		Placebo		Nirmatrelvir/ Ritonavir vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
Schwere COVID-19	944	10 (1,1)	964	60 (6,2)	0,17 [0,09; 0,33]; < 0,001 ^a
Bedarf intensiv-medizinischer Betreuung aufgrund jeglicher Ursache	944	0 (0)	964	9 (0,9)	0,05 [0,00; 0,92]; 0,044
COVID-19-Symptome zu Woche 24	944	37 (3,9)	964	34 (3,5)	1,11 [0,70; 1,76]; 0,651
Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI)	keine verwertbaren Daten ^b				
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten ^b				
Studie EPIC-HR Endpunkt	Nirmatrelvir/Ritonavir		Placebo		Nirmatrelvir/ Ritonavir vs. Placebo
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
Linderung von COVID-19- Symptomen bis Tag 28	928	16 [15; 17] 588 (63,4)	955	20 [19; 22] 522 (54,7)	1,30 [1,16; 1,47]; < 0,001

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

nicht erhoben

Nebenwirkungen

Studie EPIC-HR Endpunkt	Nirmatrelvir/Ritonavir		Placebo		Nirmatrelvir/ Ritonavir vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
UEs (ergänzend dargestellt)	keine verwertbaren Daten ^d				

SUEs	keine verwertbaren Daten ^d
schwere UEs ^e	keine verwertbaren Daten ^d
Abbruch wegen UEs	keine verwertbaren Daten ^d
<p>a. Berechnung des IQWiG von RR, KI und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode)</p> <p>b. keine verwertbaren Daten aufgrund von unzureichenden Rücklaufquoten</p> <p>c. HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell adjustiert nach Behandlung, Viruslast zu Baseline, Serologiestatus zu Baseline, Region, Behandlung oder geplante Behandlung mit monoklonalen Antikörpern gegen COVID-19 zu Studienbeginn, Zeit zwischen Auftreten der Symptome und Gabe der ersten Dosis (≤ 3 Tage, > 3 Tage) und die Interaktion zwischen Behandlung und Kovariablen.</p> <p>d. Der pU legt keine Angaben dazu vor, welche Ereignisse er als erkrankungsbezogen einstuft. Vom pU angegebene Gesamtraten ohne erkrankungsbezogene Ereignisse: SUEs: 6 (0,6 %) [Nirmatrelvir/Ritonavir] vs. 8 (0,8 %) [Placebo]; schwere UEs: 21 (2,2 %) [Nirmatrelvir/Ritonavir] vs. 26 (2,7 %) [Placebo]; Abbruch wegen UEs: 11 (1,2 %) [Nirmatrelvir/Ritonavir] vs. 14 (1,5 %) [Placebo].</p> <p>e. Schwere UEs sind operationalisiert als DAIDS-Grad ≥ 3.</p> <p>Verwendete Abkürzungen: COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; DAIDS: Division of Acquired Immunodeficiency Syndrome; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment</p>	

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln

ca. 218 000 – 1 307 000 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Paxlovid (Wirkstoffkombination: Wirkstoff Nirmatrelvir/Ritonavir (D-835)) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 29. September 2022):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/paxlovid-epar-product-information_de.pdf

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nirmatrelvir/Ritonavir	1 084,39 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Angaben des pharmazeutischen Unternehmers)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Nirmatrelvir/Ritonavir eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Nirmatrelvir/Ritonavir zur Behandlung von Erwachsenen mit COVID-19 eingesetzt werden können:

Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 15. Dezember 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. Dezember 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung eines Beschlusses 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) Nirmatrelvir/Ritonavir (COVID-19)

Vom 15. Dezember 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Dezember 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 3. November 2022 (BAnz AT 20.01.2023 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Nirmatrelvir/Ritonavir wie folgt ergänzt:

Nirmatrelvir/Ritonavir

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 28. Januar 2022):

Paxlovid wird angewendet zur Behandlung einer Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. Dezember 2022):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nirmatrelvir/Ritonavir gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:*

Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil in der Gesamtmortalität
Morbidität	↑	Vorteile bei den Endpunkten schwere COVID-19, Bedarf intensiv-medizinischer Betreuung aufgrund jeglicher Ursache und Linderung von COVID-19-Symptomen bis Tag 28
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

* Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-64), sofern nicht anders indiziert.



Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Studie EPIC-HR: placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Phase-2/3-Studie; direkter Vergleich: Nirmatrelvir/Ritonavir vs. Placebo

Mortalität

Studie EPIC-HR Endpunkt	Nirmatrelvir/Ritonavir		Placebo		Nirmatrelvir/ Ritonavir vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
Gesamtmortalität	944	0 (0)	964	15 (1,6)	0,03 [0,00; 0,55]; 0,017

Morbidität

Studie EPIC-HR Endpunkt	Nirmatrelvir/Ritonavir		Placebo		Nirmatrelvir/ Ritonavir vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
Schwere COVID-19	944	10 (1,1)	964	60 (6,2)	0,17 [0,09; 0,33]; < 0,001 ^a
Bedarf intensiv-medizinischer Be- treuung aufgrund jeglicher Ursache	944	0 (0)	964	9 (0,9)	0,05 [0,00; 0,92]; 0,044
COVID-19-Symptome zu Woche 24	944	37 (3,9)	964	34 (3,5)	1,11 [0,70; 1,76]; 0,651

Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI)

keine verwertbaren Daten^b

Gesundheitszustand
(EQ-5D VAS)

keine verwertbaren Daten^b

Studie EPIC-HR Endpunkt	Nirmatrelvir/Ritonavir		Placebo		Nirmatrelvir/ Ritonavir vs. Placebo
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
Linderung von COVID-19- Symptomen bis Tag 28	928	16 [15; 17] 588 (63,4)	955	20 [19; 22] 522 (54,7)	1,30 [1,16; 1,47]; < 0,001

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

nicht erhoben

Nebenwirkungen

Studie EPIC-HR Endpunkt	Nirmatrelvir/Ritonavir		Placebo		Nirmatrelvir/ Ritonavir vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
UEs (ergänzend dargestellt)	keine verwertbaren Daten ^d				
SUEs	keine verwertbaren Daten ^d				



schwere UEs ^e	keine verwertbaren Daten ^d
Abbruch wegen UEs	keine verwertbaren Daten ^d

- a Berechnung des IQWiG von RR, KI und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode)
- b keine verwertbaren Daten aufgrund von unzureichenden Rücklaufquoten
- c HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell adjustiert nach Behandlung, Viruslast zu Baseline, Serologiestatus zu Baseline, Region, Behandlung oder geplante Behandlung mit monoklonalen Antikörpern gegen COVID-19 zu Studienbeginn, Zeit zwischen Auftreten der Symptome und Gabe der ersten Dosis (≤ 3 Tage, > 3 Tage) und die Interaktion zwischen Behandlung und Kovariablen.
- d Der pU legt keine Angaben dazu vor, welche Ereignisse er als erkrankungsbezogen einstuft. Vom pU angegebene Gesamtraten ohne erkrankungsbezogene Ereignisse: SUEs: 6 (0,6 %) [Nirmatrelvir/Ritonavir] vs. 8 (0,8 %) [Placebo]; schwere UEs: 21 (2,2 %) [Nirmatrelvir/Ritonavir] vs. 26 (2,7 %) [Placebo]; Abbruch wegen UEs: 11 (1,2 %) [Nirmatrelvir/Ritonavir] vs. 14 (1,5 %) [Placebo].
- e Schwere UEs sind operationalisiert als DAIDS-Grad ≥ 3 .

Verwendete Abkürzungen:

COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; DAIDS: Division of Acquired Immunodeficiency Syndrome; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln

ca. 218 000 bis 1 307 000 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Paxlovid (Wirkstoffkombination: Nirmatrelvir/Ritonavir) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 29. September 2022):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/paxlovid-epar-product-information_de.pdf

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nirmatrelvir/Ritonavir	1 084,39 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Angaben des pharmazeutischen Unternehmers)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Nirmatrelvir/Ritonavir eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Nirmatrelvir/Ritonavir zur Behandlung von Erwachsenen mit COVID-19 eingesetzt werden können:

Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.



II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 15. Dezember 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. Dezember 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 28. Juni 2022 ein Dossier zur Wirkstoffkombination Nirmatrelvir/Ritonavir eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 4. Oktober 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nirmatrelvir / Ritonavir (COVID-19, keine Erfordernis zusätzlicher Sauerstoffzufuhr, erhöhtes Risiko für schweren Verlauf)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Nirmatrelvir / Ritonavir
- **Handelsname:** Paxlovid
- **Therapeutisches Gebiet:** Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) (Infektionskrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Pfizer Pharma GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.07.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 04.10.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 25.10.2022
- **Beschlussfassung:** Mitte Dezember 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 Verfo

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-07-01-D-835)

Modul 1

(PDF 729,75 kB)

Modul 2

(PDF 382,60 kB)

Modul 3A

(PDF 1,07 MB)

Modul 4A

(PDF 5,33 MB)

Anhang 4-G zu Modul 4A

(PDF 6,26 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 10,24 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nirmatrelvir / Ritonavir (COVID-19, keine Erfordernis zusätzlicher Sauerstoff
Paxlovid wird angewendet zur Behandlung einer Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen, die keine
zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19- Verlauf zu
entwickeln.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Position des G-BA:

**Erwachsene mit COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko
haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nirmatrelvir/Ritonavir:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Stand der Information: Juli 2022

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten
Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5.
Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-
BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf
hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss
über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.*

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 04.10.2022 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 861,45 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 25.10.2022
 - Mündliche Anhörung: 07.11.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 01.11.2022 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **25.10.2022** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Nirmatrelvir / Ritonavir - 2022-07-01-D-835*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 07.11.2022 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 01.11.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Dezember 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nirmatrelvir / Ritonavir (COVID-19, keine Erfordernis zusätzlicher Sauerstoff)
Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 7. November 2022 um 14:30 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoffkombination Wirkstoff Nirmatrelvir/Ritonavir (D-835)**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Pfizer Pharma GmbH	25.10.2022
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)	18.10.2022
MSD Sharp & Dohme GmbH	24.10.2022
Deutsche Arbeitsgemeinschaft ambulant tätiger Ärztinnen und Ärzte für Infektionskrankheiten und HIV- Medizin e. V. (dagnä)	24.10.2022
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	25.10.2022
vfa - Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	25.10.2022
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft AKdÄ	25.10.2022
AstraZeneca GmbH	25.10.2022
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO)	25.10.2022

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Pfizer Pharma GmbH						
Herr Cöster	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Fröling	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Leverkus	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Petrik	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)						
Herr Prof. Dr. Bauer	nein	nein	nein	nein	nein	nein
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Frau Dr. Dach	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dykukha	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Arbeitsgemeinschaft ambulant tätiger Ärztinnen und Ärzte für Infektionskrankheiten und HIV- Medizin e. V. (dagnä)						
Herr PD Dr. Bickel	nein	nein	nein	ja	nein	nein
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG						
Frau Dr. Mohrlang	ja	ja	ja	nein	nein	ja
Frau Wallisch	ja	nein	nein	nein	nein	nein

vfa - Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft AKdÄ						
Herr Prof. Dr. Mühlbauer	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Wille	nein	nein	ja	nein	nein	nein
AstraZeneca GmbH						
Herr Phi Long Dang	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Terzieva	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO)						
Frau PD Dr. Giesen	ja	ja	ja	nein	ja	ja
Herr Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH

Datum	25. Oktober 2022
Stellungnahme zu	Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid™)
Stellungnahme von	PFIZER PHARMA GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die PFIZER PHARMA GmbH freut sich über die Einstufung des Zusatznutzens von Nirmatrelvir/Ritonavir als erheblich im Rahmen der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Im Folgenden werden allgemeine und spezifische Aspekte der Dossierbewertung diskutiert und eingeordnet.</p> <p>Die Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19, Coronavirus Disease 2019) ist die klinische Manifestation der Infektion mit dem schweren akuten respiratorischen Syndrom Coronavirus Typ 2 (SARS-CoV-2) [1]. Aufgrund der dynamischen Ausbreitung und der ungewöhnlich hohen Frequenz an Krankheitsfällen wurde der Ausbruch der Erkrankung am 11. März 2020 durch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) zur Pandemie erklärt [2]. Seitdem stellt die Verbreitung von SARS-CoV-2 eine Bedrohung für die öffentliche Gesundheit weltweit dar.</p> <p>Die Verfügbarkeit wirksamer Impfstoffe hat die Ausbreitung von SARS-CoV-2 in Europa und in weiten Teilen der westlichen Welt verlangsamt. Jedoch verdeutlicht die rasante Ausbreitung neuer Virusvarianten, die es immer wieder schaffen, die Schutzwirkung der verfügbaren Impfstoffe zu durchbrechen, den hohen Bedarf nach Behandlungsmöglichkeiten, die die bestehenden Maßnahmen ergänzen und ungeachtet der Virusvariante eine zuverlässige Therapie ermöglichen.</p> <p>Nirmatrelvir ist ein neuartiger Proteaseinhibitor, der zielgerichtet die virale Protease 3CL^{pro} von SARS-CoV-2 hemmt und somit die Virusreplikation stört. Ritonavir hemmt den Cytochrom P450 (CYP)3A-</p>	<p>Die allgemeinen und zusammenfassenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vermittelten Metabolismus von Nirmatrelvir und sorgt so für eine länger wirksame Plasmakonzentration von Nirmatrelvir. Ein klarer Vorteil von Nirmatrelvir/Ritonavir ist die <i>in vitro</i> nachgewiesene potente antivirale Aktivität unabhängig von der vorherrschenden Virusvariante, so z. B. gegenüber der Omikron-Variante [3, 4], da das aktive Zentrum der viralen Protease 3CL^{pro} bisher nicht durch Mutationen verändert wurde [5-7]. Diesem Sachverhalt wird vom IQWiG im Rahmen der Dossierbewertung Rechnung getragen, indem die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf Infektionen mit der Omikron-Variante als gegeben angesehen wird. Mittlerweile liegen auch erste <i>in vivo</i> Daten zur Wirksamkeit gegenüber der Omikron-Variante aus retrospektiven Kohortenstudien vor. So weisen mehrere Studien auf einen klinischen Nutzen für Nirmatrelvir/Ritonavir in Form eines reduzierten Risikos für eine Hospitalisierung oder Tod bei Infektion mit der Omikron-Variante hin [8-12]. Nirmatrelvir/Ritonavir stellt somit eine sinnvolle Ergänzung zur Schutzimpfung für die Eindämmung der Pandemie dar. Erwachsenen mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, steht mit Nirmatrelvir/Ritonavir somit erstmalig eine zugelassene, oral anwendbare, wirksame und verträgliche Therapieoption zur Verfügung.</p> <p>Die PFIZER PHARMA GmbH differenziert bei der Betrachtung des Anwendungsgebiets zwischen verschiedenen Patientenprofilen von Nirmatrelvir/Ritonavir, die das IQWiG in seiner Bewertung bestätigt. Übereinstimmend mit den aktuellen Fassungen der Therapieempfehlung der Fachgruppe für Intensivmedizin, Infektiologie und Notfallmedizin (COVRIIN) am Robert Koch-Institut (RKI) [13] und</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der S3-Leitlinie [14] wird die folgende Konkretisierung der Patientenprofile von Nirmatrelvir/Ritonavir abgeleitet:</p> <ul style="list-style-type: none">a) Erwachsene mit unvollständigem oder fehlendem Impfschutz und mindestens einem Risikofaktor laut RKI;b) Erwachsene mit immunsuppressiver Erkrankung oder immunsuppressiver Therapie; und/oderc) Erwachsene mit einem Alter ≥ 65 Jahren. <p>Unabhängig von dieser Definition liegen mittlerweile weitere Daten aus der Studie Evaluation of Protease Inhibition for COVID-19 in Standard-Risk Patients (EPIC-SR) vor, die in das vorliegende Anwendungsgebiet von Nirmatrelvir/Ritonavir fallen und zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht verfügbar waren. Diese werden gemeinsam mit den im Nutzendossier präsentierten Auswertungen zur Studie EPIC-HR metaanalytisch zusammengefasst.</p> <p>In der Studie EPIC-SR wurden ungeimpfte Patienten ohne RKI-Risikofaktoren, vollständig geimpfte Patienten mit RKI-Risikofaktoren oder mit BMI von 25-30, sowie einige ungeimpfte Patienten im Alter von 60-64 Jahren ohne weitere RKI-Risikofaktoren eingeschlossen und behandelt. Der Impfstatus wurde vom jeweiligen Prüfarzt anhand von den erfassten Impfungen gemäß der länderspezifischen Regelungen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses ausgewertet und bei der Randomisierung berücksichtigt. Die für diese Nutzenbewertung relevante Patientenpopulation aus der EPIC-SR wurde gemäß der oben genannten Kriterien extrahiert und analysiert. Die Charakterisierung dieser Patientenpopulation ist in Tabelle 1 in Anhang A dargestellt.</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Patientenpopulationen aus den Studien EPIC-HR und EPIC-SR sind hinsichtlich der Baseline-Charakteristika der Patienten vergleichbar. Auch hinsichtlich des Designs sind die beiden Studien hinreichend ähnlich, was sich auch in den homogenen Effekten widerspiegelt. Unter diesen Umständen ist eine statistische Zusammenfassung der Studienergebnisse möglich. Die detaillierte Darstellung der Meta-Analyse findet sich in Anhang A dieser Stellungnahme.</p> <p>Ergebnisse der Meta-Analyse aus der Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population] und den relevanten Patienten der Studie EPIC-SR:</p> <p><i>Mortalität</i></p> <p>Für die Gesamtmortalität zu Tag 28 zeigte sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir (RR [95%-KI]: 0,07 [0,01; 0,55]).</p> <p><i>Morbidität</i></p> <p>Für die Anzahl der COVID-19-bedingten Hospitalisierungen zeigte sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir (Rate Ratio [95%-KI]: 0,17 [0,09; 0,33]).</p> <p>Für die Aufenthalte auf der Intensivstation zeigte sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir (RR [95%-KI]: 0,10 [0,01; 0,79]).</p> <p>Für die Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome zeigte sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir (HR [95%-KI]: 1,29 [1,15; 1,45]).</p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse</i></p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für die schweren UE (DAIDS-Grad ≥ 3) zeigte sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir (HR [95%-KI]: 0,50 [0,36; 0,71]).</p> <p>Für die schwerwiegenden UE (SUE) zeigte sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir (HR [95%-KI]: 0,26 [0,15; 0,43]).</p> <p>Für die UE, die zum Therapieabbruch führten, zeigte sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir (HR [95%-KI]: 0,47 [0,27; 0,82]).</p> <p>Die Meta-Analyse bestätigt die bereits im Nutzendossier dargestellten Effekte und die Dossierbewertung des IQWiG. In der Gesamtschau lässt sich somit ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Nirmatrelvir/Ritonavir für alle Patienten ableiten.</p> <p>Wie schon zu Beginn dieser Stellungnahme beschrieben, haben die Verfügbarkeit von Impfstoffen sowie das Auftreten neuer Virusvarianten, aber auch eine Vielzahl anderer Einflussfaktoren, wie z. B. durch Infektion erworbene Immunität, die Jahreszeiten, das Wetter, Maßnahmen zur Kontaktbeschränkung, Maskenpflicht, Großveranstaltungen etc., für einen sehr dynamischen Verlauf dieser Pandemie gesorgt. In der Vorhersage von Neuinfektionen geht dies insbesondere mit extremen Unsicherheiten einher, was auch das IQWiG in seiner Bewertung der Patientenzahlen bestätigt. Ein Modell, das möglichst viele Einflussfaktoren berücksichtigt, liefert zwangsläufig eine entsprechend breite Spanne, bei der eine Unterschätzung der Untergrenze und eine Überschätzung der Obergrenze die logische Konsequenz sind.</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In dieser Stellungnahme geht die PFIZER PHARMA GmbH auf die folgenden spezifischen Aspekte der IQWiG-Dossierbewertung [15] ein:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Die Evidenz erlaubt Aussagen zum Zusatznutzen mit der Wahrscheinlichkeit „Beleg“.2. Zu unerwünschten Ereignissen (UE) liegen verwertbare Daten vor.3. Nirmatrelvir/Ritonavir kann unter Beachtung der Arzneimittelinteraktionen auch bei Patienten mit komplexem Risikoprofil eingesetzt werden.4. Validität des Fragebogens Global Impression Questions (GIQ)5. Vorliegen von Endpunkten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.9, I.10, I.25, I.34	<p>1. Die Evidenz erlaubt Aussagen zum Zusatznutzen mit der Wahrscheinlichkeit „Beleg“</p> <p><u>Bewertung des IQWiG:</u></p> <p>„Wie bereits beschrieben ist ein Evidenztransfer von den in der Studie EPIC-HR eingeschlossenen ungeimpften Patientinnen und Patienten auf Patientengruppen, die trotz Impfung keine vollständige Immunisierung erreichen oder bei denen trotz Immunkompetenz und vollständiger Impfung komplexe Risikofaktoren vorliegen, möglich. Es bleibt jedoch unklar, ob die beobachteten Effekte der ungeimpften Patientinnen und Patienten uneingeschränkt auf diese Patientengruppen übertragbar sind. Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse für die vorliegende Fragestellung ist daher insgesamt reduziert. Auf Basis der Studie EPIC-HR können für alle dargestellten Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.“</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Gemäß der Allgemeinen Methoden Version 6.1 des IQWiG sind für die Ableitung eines Belegs für einen Zusatznutzen i. d. R.</p>	<p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der randomisierten, doppelblinden Studie EPIC-HR. Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotential wird für die Ergebnisse zu allen verwertbaren Endpunkten außer dem Endpunkt „Linderung von COVID-19-Symptomen bis Tag 28“ als niedrig eingestuft.</p> <p>Ungeachtet dessen verbleiben Unsicherheiten hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Die Übertragung der Ergebnisse von den in der Studie EPIC-HR eingeschlossenen ungeimpften Patientinnen und Patienten auf Patientengruppen, die trotz Impfung keine vollständige Immunisierung erreichen oder bei denen trotz Immunkompetenz und vollständiger Impfung komplexe Risikofaktoren vorliegen, ist grundsätzlich möglich. Es bleibt jedoch unklar, ob die beobachteten Effekte der ungeimpften Patientinnen und Patienten uneingeschränkt auf diese Patientengruppen übertragbar sind. Ferner bestehen Unsicherheiten bezüglich der</p>

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gleichgerichtete Ergebnisse von zwei randomisierten kontrollierten Studien erforderlich [16]. Liegt nur eine Studie vor, so kann auch hier ein Beleg abgeleitet werden, wenn die vom IQWiG definierten Voraussetzungen gegeben sind. Diese sind u. a. das Vorliegen einer multizentrischen Studie mit ≥ 10 Zentren sowie mindestens 1.000 eingeschlossenen Patienten in jedem Studienarm (wobei die Zahlenwerte als Orientierung und nicht als starre Grenzen dienen), die interne Konsistenz der Ergebnisse (homogene Effektschätzer in Teilpopulationen) sowie das Vorliegen von Auswertungen für alle relevanten Endpunkte für diese Teilpopulationen [16]. Die genannten Anforderungen erfüllt die Studie EPIC-HR vollumfänglich. Zusätzlich zeigen sich stark ausgeprägte Effekte zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir. Diese Aspekte lassen auf eine hohe qualitative Sicherheit der Studienergebnisse schließen, sodass bereits auf Basis der Studie EPIC-HR ein Beleg für einen Zusatznutzen abgeleitet werden kann.</p> <p>Darüber hinaus liegen mit der Studie EPIC-HR und der Analyse der relevanten Population aus der Studie EPIC-SR nunmehr Daten aus zwei methodisch hochwertigen multizentrischen Studien vor. Die homogene Datenlage erlaubt eine Meta-Analyse der beiden Studien. Dies unterstreicht nochmals, dass der Zusatznutzen als belegt einzustufen ist.</p>	<p>Übertragbarkeit auf den aktuellen Versorgungskontext hinsichtlich der Virusvarianten in Bezug auf die Krankheitsverläufe, da die derzeit zirkulierende Variante Omikron ist, während in der Studie die weit überwiegende Anzahl an Patientinnen und Patienten mit der Delta Variante infiziert waren.</p> <p>Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse für die vorliegende Fragestellung ist daher insgesamt reduziert. Insgesamt verbleiben daher relevante Unsicherheiten hinsichtlich der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext, die in der Gesamtschau für die Aussagesicherheit die Ableitung eines Anhaltspunkts für einen Zusatznutzen rechtfertigen.</p>

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Es ist ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen abzuleiten.</p>	
<p>S. I.11, I.32, I.35, I.37, I.40</p>	<p>2. Zu unerwünschten Ereignissen (UE) liegen verwertbare Daten vor</p> <p><u>Bewertung des IQWiG:</u> „Bei der Erhebung der SUE, schweren UE und Abbrüche wegen UE wurden im großen Umfang erkrankungsbezogene Ereignisse miterfasst. Der pU legt für diese Endpunkte in Modul 4 A zwar Auswertungen unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen vor, allerdings gibt er nicht an, welche Ereignisse als erkrankungsbezogen eingestuft und dementsprechend in den Auswertungen nicht berücksichtigt wurden. Dies führt dazu, dass die Gesamtraten zu SUE, schweren UE und Abbrüche wegen UE zur Bewertung der Nebenwirkungen von Nirmatrelvir/Ritonavir nicht verwertbar sind.“</p> <p><u>Anmerkung:</u></p>	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen liegen keine verwertbaren Daten vor. Bei der Erhebung der SUEs, der schweren UEs und der Abbrüche wegen UEs wurden in der Studie EPIC-HR in relevantem Umfang erkrankungsbezogene Ereignisse miterfasst. Hinweise darauf ergeben sich auch daraus, dass jeweils mehr Ereignisse im Placeboarm als im Verumarm auftraten. Insgesamt liegen damit keine verwertbaren Daten zur Bewertung der Nebenwirkungen von Nirmatrelvir/Ritonavir vor. Basierend auf den Ergebnissen zu häufigen SUE, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs werden jedoch keine negativen Effekte von Nirmatrelvir/Ritonavir in einem Ausmaß erwartet, welche den Zusatznutzen von Nirmatrelvir/Ritonavir infrage stellen können.</p>

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Tabelle 2 im Anhang B liefert einen Überblick über die potenziell vom Prüfarzt, als erkrankungsbezogenen klassifizierbaren bevorzugten Begriffen (PT, Preferred Terms) in den Studien EPIC-HR und EPIC-SR. Die jeweiligen PT galten nicht pauschal als erkrankungsbezogen, sondern nur in Kombination mit der entsprechenden Angabe des Prüfarztes im Freitextfeld. So konnte z. B. der PT Pneumonie in einigen Fällen als erkrankungsbezogenes, in anderen Fällen als nicht-erkrankungsbezogenes UE gelten. Diese vom Prüfarzt vorgenommene Unterteilung wurde für die Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen herangezogen. Zur besseren Nachvollziehbarkeit aller in den Studien EPIC-HR und EPIC-SR erfassten erkrankungsbezogenen UE wird je Studie ein entsprechendes Dokument mit einer Auflistung beigelegt [17, 18].</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Ergebnisse zu schwerwiegenden UE, schweren UE und Abbrüchen wegen UE sind verwertbar und bei der Ableitung des Zusatznutzens zu berücksichtigen.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.25	<p>3. Nirmatrelvir/Ritonavir kann unter Beachtung der Arzneimittelinteraktionen auch bei Patienten mit komplexem Risikoprofil eingesetzt werden</p> <p><u>Bewertung des IQWiG:</u></p> <p>„Der geringe Anteil an Patientinnen und Patienten mit komplexen Risikofaktoren in der Studienpopulation kann u. a. auf das Interaktionspotential von Nirmatrelvir/Ritonavir zurückgeführt werden. So sind CYP3A4-Induktoren und Arzneimitteln mit starker CYP3A-abhängiger Clearance bei der Gabe von Nirmatrelvir/Ritonavir kontraindiziert. Dies führt dazu, dass gerade ältere, multimorbide Patientinnen und Patienten, welche aufgrund ihrer Vorerkrankungen Arzneimittel mit Interaktionspotenzial einnehmen, von der Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir ausgenommen sind. So wird bei einer Behandlung mit den Statinen bzw. Lipidsenkern Simvastatin, Lovastatin oder Lomitapid von einer gleichzeitigen Gabe von Nirmatrelvir/Ritonavir zwingend abgeraten. Ebenfalls ist die Gabe von bestimmten Antikoagulantien (z. B. Rivaroxaban, Edoxaban, Apixaban, Dabigatran) kontraindiziert.“</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Eine Reihe von CYP3A4-Induktoren und Arzneimitteln mit starker CYP3A-abhängiger Clearance sind bei der Gabe von</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nirmatrelvir/Ritonavir kontraindiziert. Für viele Wirkstoffe mit möglichen Interaktionen besteht allerdings keine Kontraindikation, sondern es werden beispielsweise Dosisanpassungen oder eine sorgfältige Überwachung auf Nebenwirkungen empfohlen [19]. In vielen Fällen können kontraindizierte Wirkstoffe auch für die kurze, fünftägige Dauer der Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir abgesetzt oder durch andere Wirkstoffe ersetzt werden. So empfiehlt die Fachgruppe COVRIIN am RKI z. B. einen Substanzwechsel von Simvastatin auf Pravastatin [20]. Die Universität Liverpool stellt unter https://www.covid19-druginteractions.org/checker ein Online-Tool zur Verfügung, mit dem mögliche Interaktionen überprüft werden können und das auch detaillierte Behandlungsempfehlungen, wie z. B. zur Dauer des Absetzens, zu Dosisreduktionen oder zu Behandlungsalternativen bereitstellt [21].</p> <p>So sind neben Pravastatin auch für Fluvastatin und Pitavastatin keine klinisch bedeutsamen Wechselwirkungen zu erwarten. Für Simvastatin und Lomitapid wird eine Unterbrechung der Behandlung von 12 Stunden vor Beginn der Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir bis 3 Tage nach Behandlungsende empfohlen [22].</p> <p>Für Rivaroxaban werden je nach Indikation verschiedene Alternativen empfohlen, die während der Nirmatrelvir/Ritonavir-</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Behandlung angewandt werden können. Für Edoxaban, Apixaban und Dabigatran werden je nach Indikation entweder Dosisreduktionen oder Behandlungsalternativen empfohlen [22].</p> <p>Generell ist die Wiederaufnahme einer unterbrochenen Therapie in den meisten Fällen 3 Tage nach dem Ende der Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir möglich [23].</p> <p>In einer Übersichtsarbeit zu Arzneimittelinteraktionen von Nirmatrelvir/Ritonavir betonen Marzolini et al., dass auch komplexe Wechselwirkungen die Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir nicht notwendigerweise verhindern, da viele dieser Interaktionen gut handhabbar sind. Im Einzelfall ist eine differenzierte Abwägung von Nutzen und Risiko der Behandlung für den individuellen Patienten erforderlich, bei der sowohl die Gefahren einer Dosisunterbrechung der Begleitmedikation als auch die Risiken eines schweren COVID-19-Verlaufs in Betracht gezogen werden müssen [23].</p> <p>Es ist zu erwarten, dass für manche Patienten keine Lösung hinsichtlich der Arzneimittelinteraktionen gefunden werden kann und diese daher für eine Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir nicht in Betracht kommen. In Anbetracht der Vielzahl an Optionen für Behandlungspausen, Behandlungsalternativen und Dosisanpassungen dürften diese aber auch bei Patienten mit komplexem Risikoprofil deutlich in der Minderheit sein. Gerade bei</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten mit komplexem Risikoprofil besteht ein besonders hoher therapeutischer Bedarf für die Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir, da diese Patienten das höchste Risiko haben, schwer an COVID-19 zu erkranken oder sogar daran zu versterben.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Nirmatrelvir/Ritonavir ist mit wenigen Ausnahmen auch für die Behandlung von Patienten mit komplexem Risikoprofil geeignet und für diese – unter sorgfältiger Beachtung der Arzneimittelinteraktionen – in besonders hohem Maße indiziert.</p>	
S. I.31	<p>4. Validität des Fragebogens Global Impression Questions (GIQ)</p> <p><u>Bewertung des IQWiG:</u></p> <p>„Der pU beschreibt in Modul 4 A, dass es sich bei dem GIQ um 3 Fragen handelt, mit welchen eine patientenberichtete globale Einschätzung der Symptomatik und Lebensqualität möglich sei. Die Validität dieses Instruments kann auf Grundlage der vorliegenden Informationen nicht abschließend eingeschätzt werden. So liegen weder die Wortlaute der einzelnen Fragen vor, noch gibt es</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Informationen über die verwendeten Skalen. Auswertungen zum GIQ werden somit nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.“</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Der Wortlaut der einzelnen Fragen des GIQ stimmt mit der Empfehlung der Food and Drug Administration (FDA) überein [24]:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Fand in den letzten 24 Stunden eine Rückkehr zum gewohnten Gesundheitszustand statt (wie vor der COVID-19-Erkrankung)? Ja/nein.2. Fand in den letzten 24 Stunden eine Rückkehr zu den üblichen Alltagsaktivitäten statt (wie vor der COVID-19-Erkrankung)? Ja/nein.3. Wie hoch war der Schweregrad der am stärksten empfundenen COVID-19-assoziierten Symptome der letzten 24 Stunden? Keine Symptome/mild/moderat/schwer. <p>Die Auswertung fand wie folgt statt:</p> <p>Für die Fragen 1 und 2 wurde der jeweils kumulierte Anteil an Patienten, die eine Rückkehr zum gewohnten Gesundheitszustand bzw. eine Rückkehr zu den üblichen Alltagsaktivitäten verzeichneten, mittels Kaplan-Meier-Methode erfasst. Für beide</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fragen erfolgte eine binäre Einschätzung (ja/nein) für den Zeitraum der vergangenen 24 Stunden.</p> <p>Mit Frage 3 bewerteten die Patienten den Schweregrad der im Patiententagebuch erfassten COVID-19-Symptome im Rahmen der Erhebung auf einer 4-Punkt-Skala (0: keine; 1: milde; 2: moderate; 3: schwere) jeweils für den Zeitraum der vergangenen 24 Stunden. Es wurde der kumulierte Anteil an Patienten, für die eine Verbesserung der Symptomatik um mindestens 1 Punkt erfolgte, mittels Kaplan-Meier-Methode erfasst.</p> <p>Für alle Items des GIQ erfolgte der Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen als Responderanalyse. Der Behandlungseffekt wurde durch das relative Risiko mit jeweiligem 95 %-Konfidenzintervall (KI) und zweiseitigem p-Wert dargestellt (Log-Binomial-Modell adjustiert nach Viruslast zu Baseline, Serologiestatus zu Baseline, Region, Behandlung oder geplante Behandlung mit monoklonalen Antikörpern gegen COVID-19 zu Studienbeginn [ja, nein], Zeit zwischen dem Auftreten der Symptome und Gabe der ersten Dosis [≤ 3 Tage, > 3 Tage] sowie Behandlung, und der Interaktion zwischen Behandlung*Kovariablen). Zusätzlich wurden das adjustierte Odds Ratio sowie die adjustierte Risikodifferenz mit dem jeweiligen 95 %-KI und zweiseitigem p-Wert dargestellt. Falls ein adjustiertes</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Modell nicht konvergierte, wurden nicht adjustierte Schätzer mit zugehörigem KI und p-Wert berichtet.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Der GIQ ist ein valides Messinstrument zur Erhebung der patienteneingeschätzten Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität und somit grundsätzlich geeignet, um einen Zusatznutzen für Nirmatrelvir/Ritonavir im vorliegenden Anwendungsgebiet abzuleiten.</p>	
S. I.11, I.35, I.31, I.37, I.40	<p>5. Vorliegen von Endpunkten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität</p> <p><u>Bewertung des IQWiG:</u></p> <p>„Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der eingeschlossenen Studie nicht erhoben.“</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die Bewertung des IQWiG basiert auf</p> <ul style="list-style-type: none"> • der Zuordnung des Endpunktes „Aktivitätsbeeinträchtigung“ des Work Productivity and Activity Impairment (WPAI)-COVID-19-Fragebogens in die Nutzendimension „Morbidität“, und 	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none">• der Nichtberücksichtigung von Frage 2 des Global Impression Changes (GIQ)-Fragebogens aufgrund der laut IQWiG nicht einschätzbaren Validität. <p>a) Zum WPAI-COVID-19:</p> <p>Im Endpunkt „Aktivitätsbeeinträchtigung“ zum WPAI-Fragebogen werden alle Aktivitäten des täglichen Lebens abgebildet: die täglichen Verpflichtungen sowie Arbeit oder Tagesbetreuung oder familiäre Verpflichtungen/Verantwortlichkeiten (Kinderbetreuung oder Betreuung älterer Menschen) sowie alle anderen wiederkehrenden Tätigkeiten zur Erfüllung der physischen und psychischen Grundbedürfnisse, die bei Erkrankungen Schwierigkeiten bereiten können. Dazu gehören unter anderem auch alle Aktivitäten, welche zur Selbstversorgung zählen, z. B. das Baden oder Duschen, das morgendliche Anziehen, Essen und Trinken. Die Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit liefert daher aussagekräftige Informationen darüber, inwiefern die Patienten durch die COVID-19-Erkrankung eingeschränkt wurden. Diese Einschätzung wird auch durch das Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Fremanezumab (Migräne-Prophylaxe) bestätigt. Hier hat der Gemeinsame Bundesausschuss die Ergebnisse des Fragebogen HIT-6, der die Beeinträchtigung der normalen täglichen Aktivitäten durch Kopfschmerzen misst [25], in die Nutzenbewertungsdimension</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Lebensqualität eingeordnet [26] und den WPAI-Endpunkt „Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten durch Kopfschmerz“ des WPAI-Headache als „hinreichend mit dem HIT-6 berücksichtigt“ (Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz) erachtet [27]. Im Verfahren zu Erenumab wurde die WPAI-Frage zur Aktivitätsbeeinträchtigung ebenfalls anerkannt [28].</p> <p>b) Zum GIQ:</p> <p>Die Validität des GIQ als Instrument zur Erhebung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde bereits unter dem Punkt „Validität des Fragebogens Global Impression Questions (GIQ)“ begründet. Analog zum Endpunkt „Aktivitätsbeeinträchtigung“ des WPAI-COVID-19 bildet Frage 2 des GIQ (Rückkehr zu üblichen Aktivitäten) über die Alltagsaktivitäten die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten ab. Somit liegen auch für den GIQ verwertbare Ergebnisse in der Nutzendimension „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ vor.</p> <p>In seinen FAQ zum Verfahren der Nutzenbewertung führt der G-BA an, dass bei Vorliegen ähnlicher bzw. identischer Beobachtungszeiten in der Regel Auswertungen der Zeit bis zu einer bestätigten oder dauerhaften Veränderung als sinnvoll anzusehen sind [29].</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Um zusätzlich die bestätigte Verbesserung im Rahmen von Responderanalysen zu adressieren, wird, wie in den FAQ vorgeschlagen, eine weitere Analyse zu Frage 2 des Global Impression Changes (GIQ)-Fragebogens („Zeit bis zur anhaltenden Rückkehr zu üblichen Aktivitäten“) für die Studie EPIC-HR präsentiert und zur Bewertung herangezogen.</p> <p>Als Ereignis definiert war der erste Tag, an dem 4-mal nacheinander ein „ja“ angekreuzt wurde. Für die Frage wurde der kumulierte Anteil an Patienten, die eine anhaltende Rückkehr zu den üblichen Alltagsaktivitäten verzeichneten, mittels Kaplan-Meier-Methode erfasst.</p> <p>Das HR sowie das 95%-KI und der zugehörige p-Wert wurden mithilfe eines Cox-Proportional-Hazards-Modells adjustiert nach Behandlung, Viruslast zu Baseline, Serologiestatus zu Baseline, Region, Behandlung oder geplante Behandlung mit monoklonalen Antikörpern gegen COVID-19 zu Studienbeginn (ja, nein), Zeit zwischen Auftreten der Symptome und Gabe der ersten Dosis (≤ 3 Tage, > 3 Tage) und die Interaktion zwischen Behandlung*Kovariablen berechnet. Falls ein adjustiertes Modell nicht konvergierte, wurden nicht adjustierte Schätzer mit zugehörigem KI und p-Wert berichtet. War das HR dennoch nicht berechenbar, wurde das nicht adjustierte RR als Effektmaß</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dargestellt. Ein HR > 1 zeigte einen Vorteil zugunsten von Nirmatrelvir/ Ritonavir.</p> <p>In der Studie EPIC-HR zeigte sich auf Basis der RKI-mITT2-Population für die „Zeit bis zur anhaltenden Rückkehr zu üblichen Aktivitäten“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir (HR [95%-KI]: 1,22 [1,09; 1,36]) ohne Hinweis auf eine potenzielle Effektmodifikation. Dies unterstreicht die bestätigte Verbesserung der Lebensqualität durch Nirmatrelvir/Ritonavir (siehe Tabelle 3, Tabelle 4 und Abbildung 52).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Der Endpunkt „Aktivitätsbeeinträchtigung“ des WPAI-COVID-19-Fragebogens sowie die Frage 2 (Rückkehr zu üblichen Aktivitäten) des GIQ sind für die Herleitung eines Zusatznutzens in der Nutzendimension „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ grundsätzlich geeignet.</p> <p>In Anbetracht der kürzlich erfolgten Ergänzung durch den G-BA in seinen FAQ zu den Verfahren der Nutzenbewertung zum Thema Auswertung von Responderanalysen, wurde der Endpunkt „Zeit bis zur anhaltenden Rückkehr zu üblichen Aktivitäten“ zusätzlich ausgewertet und in dieser Stellungnahme dargestellt. Es zeigte sich</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir. Dies unterstreicht die bestätigte Verbesserung der Lebensqualität der Patienten durch die Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir.</p> <p>Die Ergebnisse zu diesen Endpunkten sind bei der Ableitung des Zusatznutzens zu berücksichtigen. Es handelt sich um eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Es ist daher ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen abzuleiten.</p>	

Literaturverzeichnis

1. World Health Organization (WHO). Living guidance for clinical management of COVID-19. 2021. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1394399/retrieve>. [Zugriff am: 7.10.2022]
2. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) - Situation Report - 51. 2020. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331475/nCoVsitrep11Mar2020-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. [Zugriff am: 7.10.2022]
3. Takashita E, Kinoshita N, Yamayoshi S, Sakai-Tagawa Y, Fujisaki S, Ito M, et al. Efficacy of Antiviral Agents against the SARS-CoV-2 Omicron Subvariant BA.2. *N Engl J Med*. 2022.
4. Rosales R, McGovern BL, Rodriguez ML, Rai DK, Cardin RD, Anderson AS, et al. Nirmatrelvir, Molnupiravir, and Remdesivir maintain potent in vitro activity against the SARS-CoV-2 Omicron variant. *bioRxiv*. 2022.
5. Greasley SE, Noell S, Plotnikova O, Ferre RA, Liu W, Bolanos B, et al. Structural basis for Nirmatrelvir in vitro efficacy against the Omicron variant of SARS-CoV-2. *bioRxiv preprint*. 2022.
6. Rai DK, Yurgelonis I, McMonagle P, Rothan HA, Hao L, Gribenko A, et al. Nirmatrelvir, an orally active Mpro inhibitor, is a potent inhibitor of SARS-CoV-2 Variants of Concern. *bioRxiv*. 2022:2022.01.17.476644.
7. Zhao Y, Fang C, Zhang Q, Zhang R, Zhao X, Duan Y, et al. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease in complex with protease inhibitor PF-07321332. *Protein & Cell*. 2021.
8. Arbel R, Wolff Sagy Y, Hoshen M, Battat E, Lavie G, Sergienko R, et al. Nirmatrelvir Use and Severe Covid-19 Outcomes during the Omicron Surge. *N Engl J Med*. 2022;387(9):790-8.
9. Ganatra S, Dani SS, Ahmad J, Kumar A, Shah J, Abraham GM, et al. Oral Nirmatrelvir and Ritonavir in Non-hospitalized Vaccinated Patients with Covid-19. *Clin Infect Dis*. 2022.
10. Najjar-Debbiny R, Gronich N, Weber G, Khoury J, Amar M, Stein N, et al. Effectiveness of Paxlovid in Reducing Severe COVID-19 and Mortality in High Risk Patients. *Clin Infect Dis*. 2022.
11. Wong CKH, Au ICH, Lau KTK, Lau EHY, Cowling BJ, Leung GM. Real-world effectiveness of early molnupiravir or nirmatrelvir-ritonavir in hospitalised patients with COVID-19 without supplemental oxygen requirement on admission during Hong Kong's omicron BA.2 wave: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2022.
12. Lewnard JA, Malden D, Hong V, Puzniak L, Kim JS, Shaw SF, et al. Effectiveness of nirmatrelvir-ritonavir against hospital admission: a matched cohort study in a large US healthcare system. *medRxiv [Internet]*. 2022. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1101/2022.10.02.22280623>. [Zugriff am: 5.10.2022]
13. Fachgruppe COVRIIN am RKI. Antivirale Therapie in der Frühphase einer SARS-CoV-2-Infektion. Stand: 29.09.2022. 2022 Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Antivirale_Therapie_Fruehphase.pdf?blob=publicationFile. [Zugriff am: 7.10.2022]
14. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). S3-Leitlinie - Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19 2022. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/113-001LG1_S3_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2022-09_1.pdf. [Zugriff am: 04.10.2022]
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nirmatrelvir/Ritonavir (COVID-19) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag:A 22-64.

- Version: 1.0. Stand: 29.09.2022. 2022. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/844/>. [Zugriff am: 04.10.2022]
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 6.1. 2022. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>. [Zugriff am: 7.10.2022]
 17. PFIZER PHARMA GmbH. Erkrankungsbezogene unerwünschte Ereignisse in der Studie EPIC-HR. 2022.
 18. PFIZER PHARMA GmbH. Erkrankungsbezogene unerwünschte Ereignisse in der Studie EPIC-SR. 2022.
 19. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Paxlovid™ 150 mg + 100 mg Filmtabletten. Stand: September. 2022.
 20. Fachgruppe COVRIIN am RKI. Hinweise zu Arzneimittelwechselwirkungen von Paxlovid. 2022 Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Arzneimittelwechselwirkungen_Paxlovid.pdf?blob=publicationFile. [Zugriff am: 7.10.2022]
 21. University of Liverpool. COVID-19 Drug Interactions. 2022 Verfügbar unter: <https://www.covid19-druginteractions.org/checker>. [Zugriff am: 24.10.2022]
 22. University of Liverpool. Interaction Report from www.covid19-druginteractions.org. 2022 Verfügbar unter: https://www.covid19-druginteractions.org/downloads/interaction_reports.pdf?interaction_ids%5B%5D=20693&interaction_ids%5B%5D=20689&interaction_ids%5B%5D=20687&interaction_ids%5B%5D=20690&interaction_ids%5B%5D=20691&interaction_ids%5B%5D=27508&interaction_ids%5B%5D=20296&interaction_ids%5B%5D=20304&interaction_ids%5B%5D=20310&interaction_ids%5B%5D=20301&report_id=Interaktionen. [Zugriff am: 5.10.2022]
 23. Marzolini C, Kuritzkes DR, Marra F, Boyle A, Gibbons S, Flexner C, et al. Recommendations for the Management of Drug-Drug Interactions Between the COVID-19 Antiviral Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid) and Comedications. Clin Pharmacol Ther. 2022.
 24. Food and Drug Administration (FDA). Assessing COVID-19-Related Symptoms in Outpatient Adult and Adolescent Subjects in Clinical Trials of Drugs and Biological Products for COVID-19 Prevention or Treatment Guidance for Industry. 2020. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/142143/download>. [Zugriff am: 7.10.2022]
 25. Teva GmbH. Fremanezumab (AJOVY®) Modul 4 A - Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat. Stand: 15.05.2019. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3085/2019-05-15_Modul4A_Fremanezumab.pdf. [Zugriff am: 7.10.2022]
 26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss vom: 7. November 2019 - Fremanezumab. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-462/2019-11-07_Geltende-Fassung_Fremanezumab_D-460.pdf. [Zugriff am: 7.10.2022]
 27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Fremanezumab. Vom 7. November 2019. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6093/2019-11-07_AM-RL-XII_Fremanezumab_D-460_TrG.pdf. [Zugriff am: 19.10.2022]
 28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII –

Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Erenumab. Vom 2. Mai 2019. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5716/2019-05-02_AM-RL-XII_Erenumab_D-407_TrG.pdf. [Zugriff am: 19.10.2022]

29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung - Was muss bei der Dossiererstellung für die Auswertung von Responderanalysen als Ereigniszeitanalyse beachtet werden. 2022. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinien-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/#was-muss-bei-der-dossiererstellung-fur-die-auswertung-von-responderanalysen-als-ereigniszeitanalyse-beachtet-werden>. [Zugriff am: 24.10.2022]

Anhang A

Tabelle 1: Charakterisierung der Zielpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-SR [S3-LL-Population])

Studie EPIC-SR	Nirmatrelvir/Ritonavir N = 54	Placebo N = 50
Anteil (%) der Patienten	n (%)	n (%)
Demografische Charakteristika		
Geschlecht, n (%)		
Männlich	23 (42,6)	22 (44,0)
Weiblich	31 (57,4)	28 (56,0)
Alter (Jahre)		
< 18	0 (0,0)	0 (0,0)
18-44	1 (1,9)	0 (0,0)
45-59	1 (1,9)	2 (4,0)
60-64	12 (22,2)	14 (28,0)
65-74	34 (63,0)	24 (48,0)
≥ 75	6 (11,1)	10 (20,0)
MW (SD)	67,2 (7,4)	67,8 (7,0)
Median (Min - Max)	67 (32 – 87)	66,5 (48 – 82)
Region, n (%)		
USA	19 (35,2)	17 (34,0)
Europa	22 (40,7)	22 (44,0)
Indien	0 (0,0)	0 (0,0)
Rest der Welt ^a	13 (24,1)	11 (22,0)
Abstammung, n (%)		
Kaukasisch	50 (92,6)	40 (80,0)
Afrikanisch/ Afroamerikanisch	0 (0,0)	4 (8,0)
Asiatisch	2 (3,7)	1 (2,0)
Amerikanischer Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas	2 (3,7)	3 (6,0)
Hawaiianischer oder pazifischer Ureinwohner	0 (0,0)	0 (0,0)
Verschiedene Abstammung	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere	0 (0,0)	0 (0,0)
Nicht berichtet	0 (0,0)	2 (4,0)
Unbekannt	0 (0,0)	0 (0,0)
Ethnie, n (%)		
Hispanisch/ Latino	25 (46,3)	22 (44,0)
Nicht Hispanisch/ Latino	29 (53,7)	28 (56,0)

Studie EPIC-SR	Nirmatrelvir/Ritonavir N = 54	Placebo N = 50
Anteil (%) der Patienten	n (%)	n (%)
Nicht berichtet	0 (0,0)	0 (0,0)
Unbekannt	0 (0,0)	0 (0,0)
BMI (kg/m²)		
< 25	14 (25,9)	13 (26,0)
25-< 30	27 (50,0)	24 (48,0)
30-< 35	6 (11,1)	11 (22,0)
35-< 40	7 (13,0)	1 (2,0)
≥ 40	0 (0,0)	1 (2,0)
MW (SD)	28,4 (4,7)	27,9 (4,3)
Median (Min - Max)	28,2 (20,1 – 39,6)	27,5 (19,4 – 41,5)
Krankheitsspezifische Charakteristika		
Dauer seit der Erstdiagnose (in Tagen)		
≤ 3 Tage	54 (100,0)	50 (100,0)
> 3 Tage	0 (0,0)	0 (0,0)
MW (SD)	0,98 (1,0)	0,74 (0,9)
Median (Min - Max)	1 (0 – 3)	0 (0 – 3)
Dauer seit Auftreten der ersten Symptome (in Tagen)		
≤ 3 Tage	40 (74,1)	37 (74,0)
> 3 Tage	14 (25,9)	13 (26,0)
MW (SD)	2,6 (1,2)	2,7 (1,2)
Median (Min - Max)	3 (0 – 5)	3 (0 – 5)
Anzahl der Risikofaktoren von Interesse, n (%)		
0	0 (0,0)	0 (0,0)
1	52 (96,3)	49 (98,0)
2	2 (3,7)	1 (2,0)
3	0 (0,0)	0 (0,0)
4	0 (0,0)	0 (0,0)
> 4	0 (0,0)	0 (0,0)
Komorbiditäten, n (%)		
Rauchen	6 (11,1)	1 (2,0)
Diabetes mellitus	12 (22,2)	7 (14,0)
Chronische Lungenerkrankung	2 (3,7)	2 (4,0)
Bluthochdruck	28 (51,9)	18 (36,0)
Kardiovaskuläre Erkrankung	1 (1,9)	4 (8,0)
Chronische Nierenerkrankung	1 (1,9)	0 (0,0)
HIV-Infektion	0 (0,0)	0 (0,0)

Studie EPIC-SR	Nirmatrelvir/Ritonavir	Placebo
	N = 54	N = 50
Anteil (%) der Patienten	n (%)	n (%)
Sichelzellenanämie	0 (0,0)	0 (0,0)
Neuronale Entwicklungsstörung	0 (0,0)	0 (0,0)
Krebserkrankung	0 (0,0)	0 (0,0)
Medizintechnologische Abhängigkeit	0 (0,0)	0 (0,0)
Impfstatus, n (%)		
Vollständig	41 (75,9)	32 (64,0)
Unvollständig/Ungeimpft	13 (24,1)	18 (36,0)
Serologischer Status, n (%)		
Negativ	5 (9,3)	9 (18,0)
Positiv	47 (87,0)	41 (82,0)
Unbekannt	2 (3,7)	0 (0,0)
Viruslast (Log10 Kopien/mL)		
0	8 (14,8)	4 (8,0)
< 2,7	12 (22,2)	6 (12,0)
< 4	13 (24,1)	11 (22,0)
≥ 4	39 (72,2)	38 (76,0)
≥ 5	35 (64,8)	30 (60,0)
≥ 6	29 (53,7)	22 (44,0)
< 7	31 (57,4)	36 (72,0)
≥ 7	21 (38,9)	13 (26,0)
≥ 8	12 (22,2)	4 (8,0)
≥ 9	1 (1,9)	1 (2,0)
≥ 10	0 (0,0)	0 (0,0)
MW (SD)	5,4 (3,0)	5,4 (2,3)
Median (Min - Max)	6,4 (0 – 9,5)	5,8 (0 – 9,2)
a: Rest der Welt: Argentinien, Brasilien, Kolumbien, Japan, Malaysia, Mexiko, Peru, Russische Föderation, Südafrika, Republik Korea, Taiwan, Thailand und Türkei		
BMI: Body Mass Index; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; HIV: Humanes Immundefizienzvirus;		
LL: Leitlinie; mAb: Monoklonaler Antikörper; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis;		
N: Anzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Mortalität

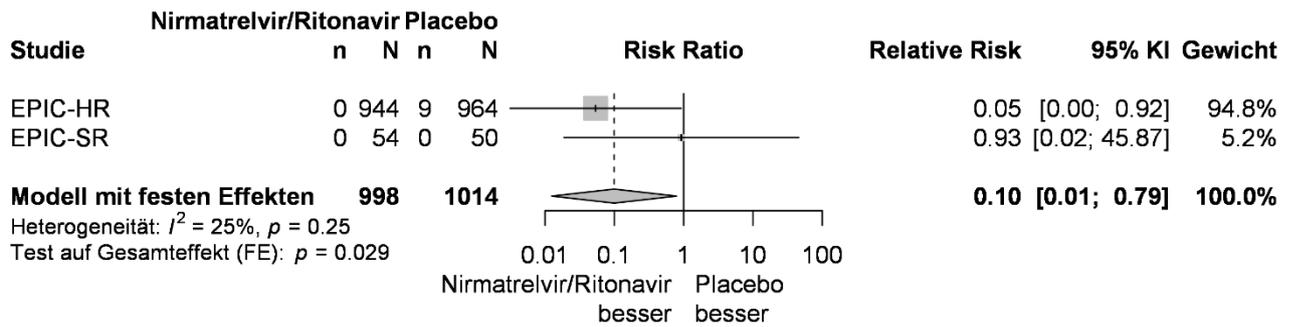


Abbildung 1: Forest-Plot für Gesamtmortalität bis Tag 28

Morbidität

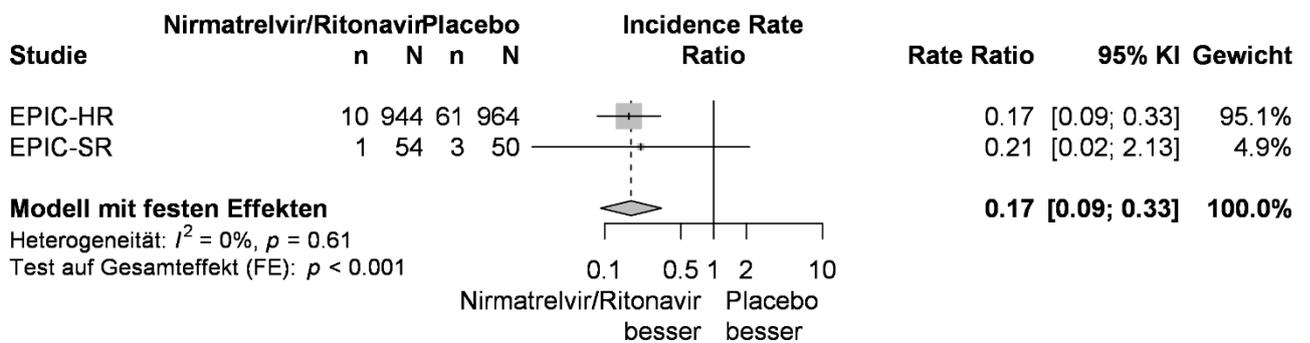


Abbildung 2: Forest-Plot für Anzahl der COVID-19-bedingten Hospitalisierungen

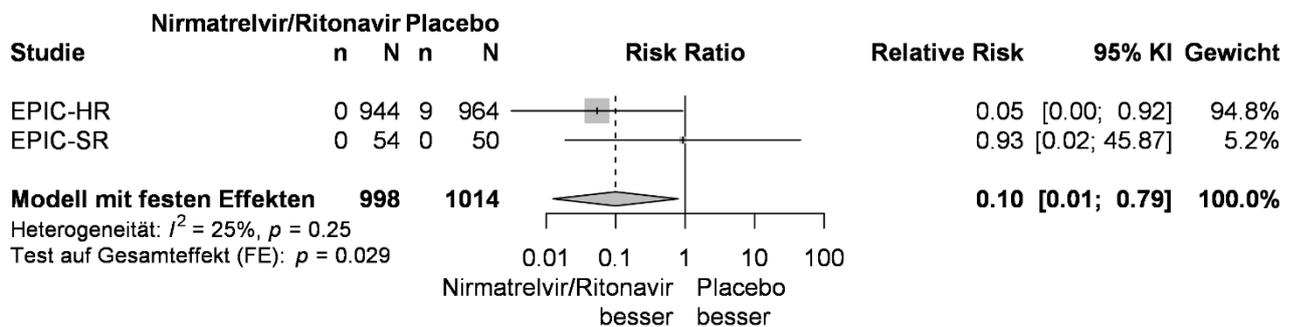


Abbildung 3: Forest-Plot für Aufenthalte auf der Intensivstation

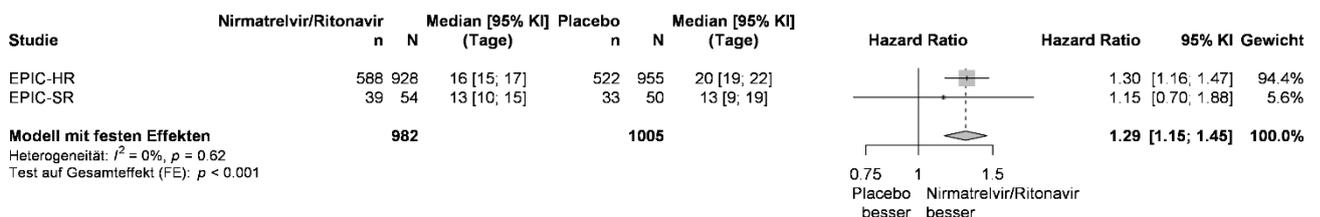


Abbildung 4: Forest-Plot für Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome (Tage)

Unerwünschte Ereignisse

Gesamtraten

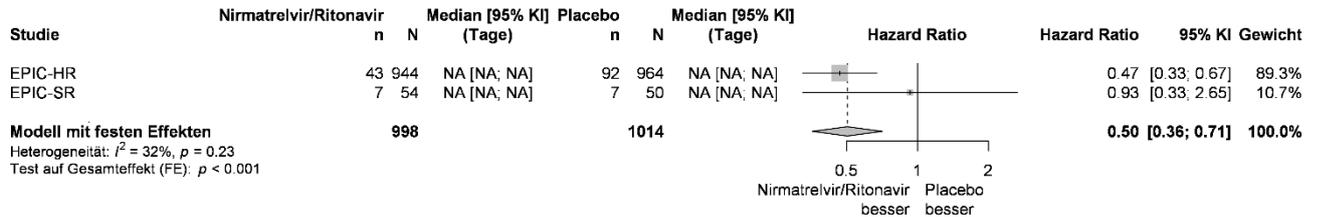


Abbildung 5: Forest-Plot für schwere UE (DAIDS-Grad ≥ 3)

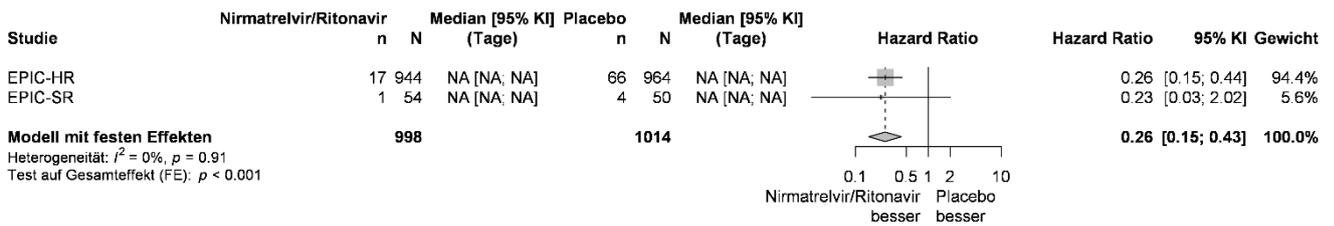


Abbildung 6: Forest-Plot für schwerwiegende UE

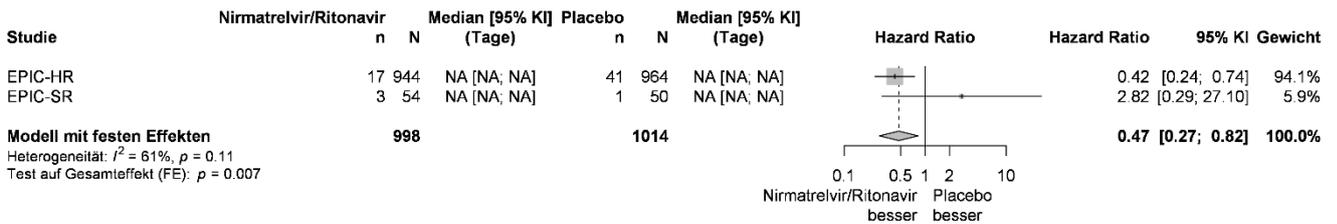


Abbildung 7: Forest-Plot für UE, die zum Therapieabbruch führten

Gesamtraten (ohne progressionsbezogene Ereignisse)

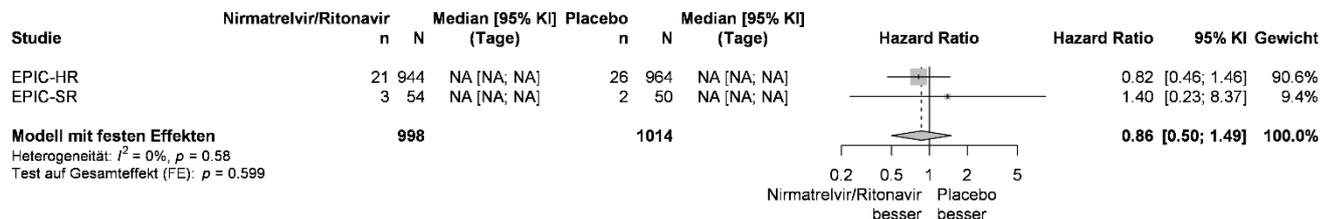


Abbildung 8: Forest-Plot für schwere UE (DAIDS-Grad ≥ 3) (ohne progressionsbezogene Ereignisse)

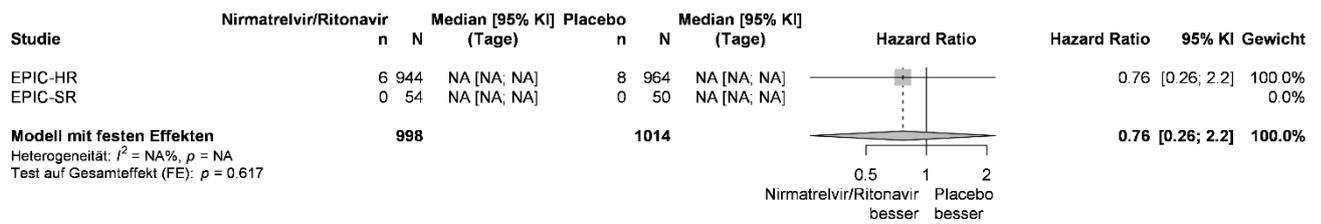


Abbildung 9: Forest-Plot für schwerwiegende UE (ohne progressionsbezogene Ereignisse)

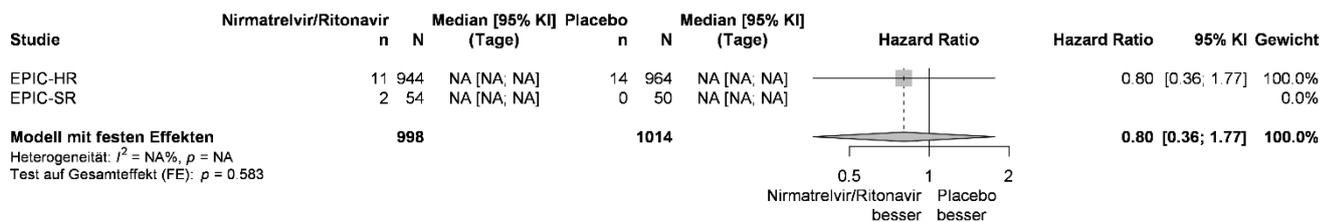


Abbildung 10: Forest-Plot für UE, die zum Therapieabbruch führten (ohne progressionsbezogene Ereignisse)

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

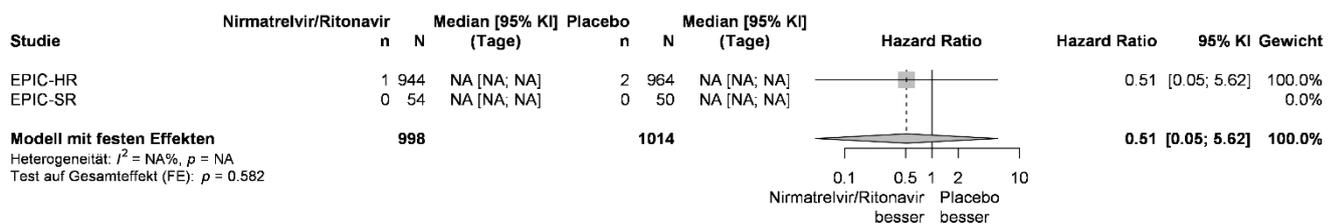


Abbildung 11: Forest-Plot für UESI Arrhythmiebezogene Untersuchungen, Anzeichen und Symptome (SMQs)

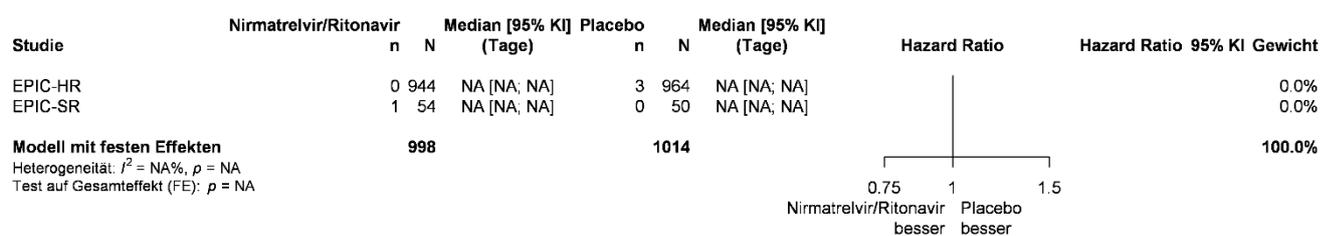


Abbildung 12: Forest-Plot für Herzrhythmusstörungen (einschließlich Bradyarrhythmien und Tachyarrhythmien) (SMQs)

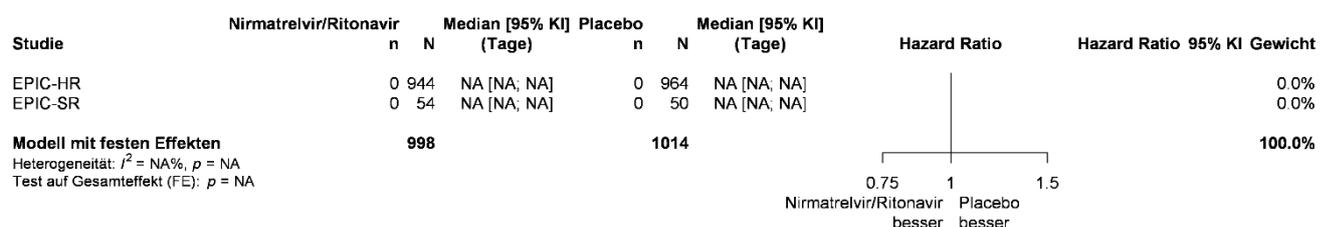


Abbildung 13: Forest-Plot für schwere UESI (DAIDS-Grad ≥ 3) Arrhythmiebezogene Untersuchungen, Anzeichen und Symptome (SMQs)

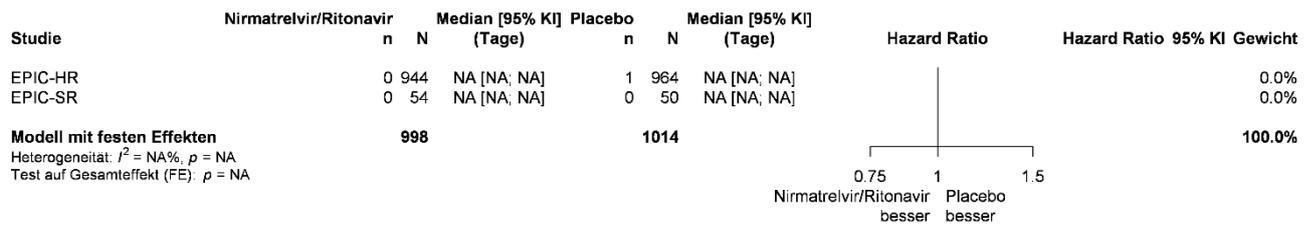


Abbildung 14: Forest-Plot für schwere UESI Herzrhythmusstörungen (einschließlich Bradyarrhythmien und Tachyarrhythmien) (SMQs)

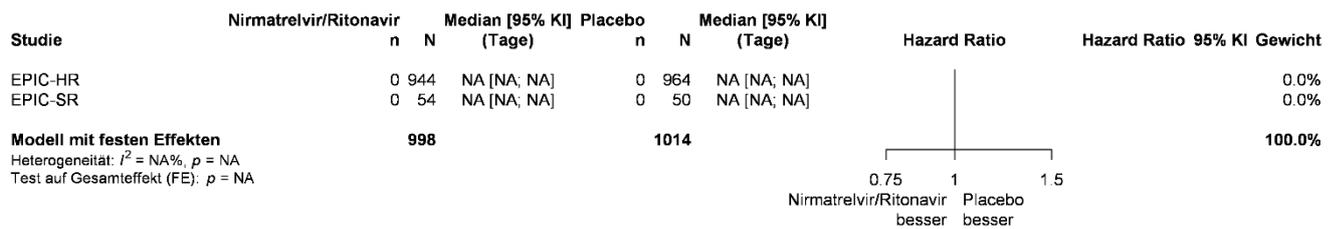


Abbildung 15: Forest-Plot für schwerwiegende UESI Arrhythmiebezogene Untersuchungen, Anzeichen und Symptome (SMQs)

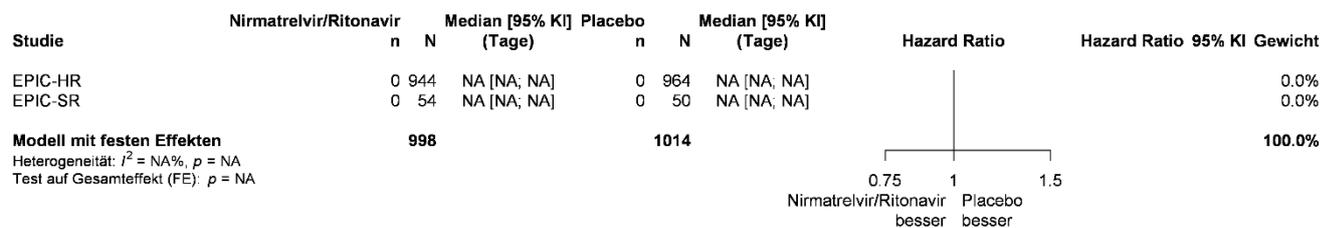


Abbildung 16: Forest-Plot für schwerwiegende UESI Herzrhythmusstörungen (einschließlich Bradyarrhythmien und Tachyarrhythmien) (SMQs)

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

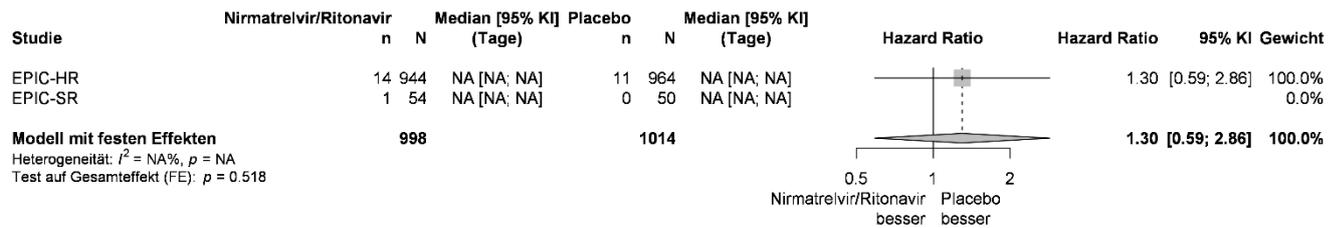


Abbildung 17: Forest-Plot für UE nach SOC und PT (jeglicher DAIDS-Grad) - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

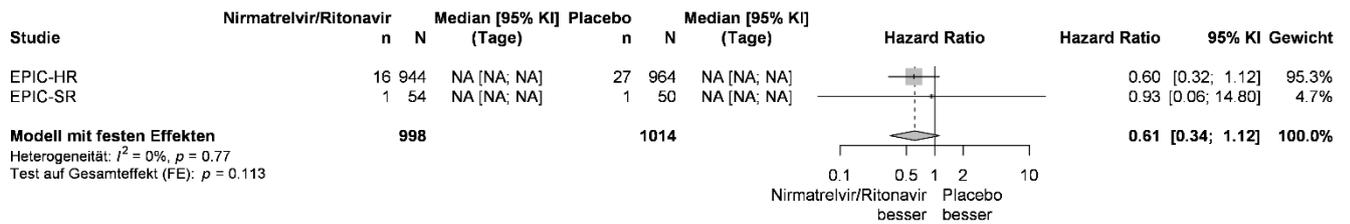


Abbildung 18: Forest-Plot für UE nach SOC und PT (jeglicher DAIDS-Grad) - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

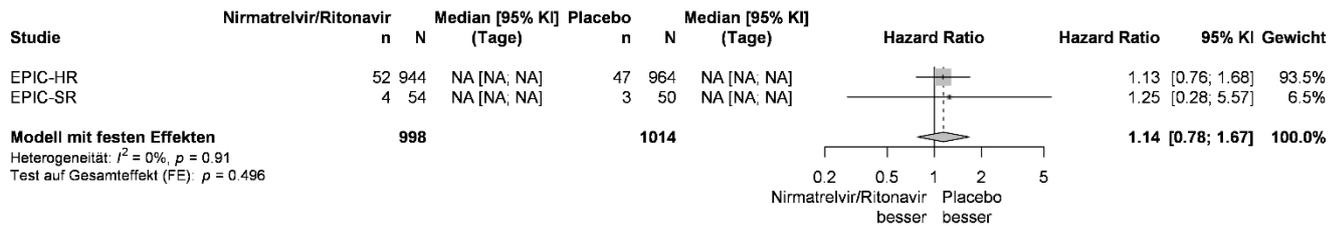


Abbildung 19: Forest-Plot für UE nach SOC und PT (jeglicher DAIDS-Grad) - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

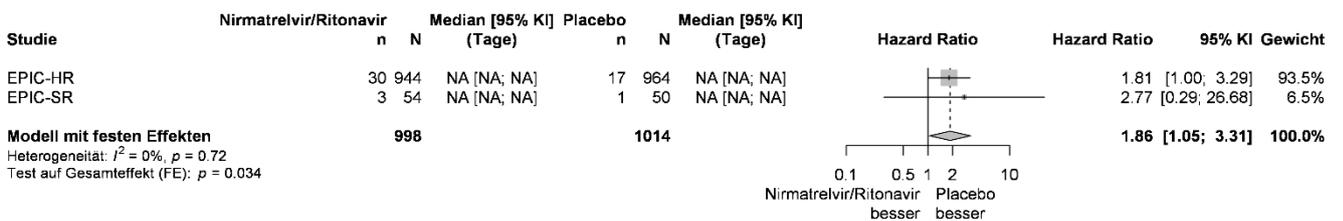


Abbildung 20: Forest-Plot für UE nach SOC und PT (jeglicher DAIDS-Grad) - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Diarrhö

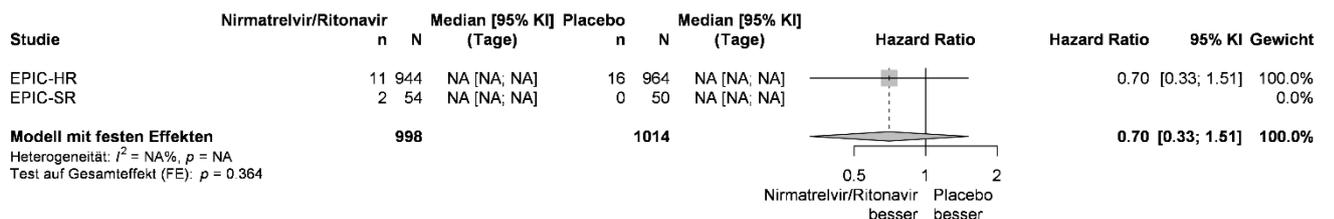


Abbildung 21: Forest-Plot für UE nach SOC und PT (jeglicher DAIDS-Grad) - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Übelkeit

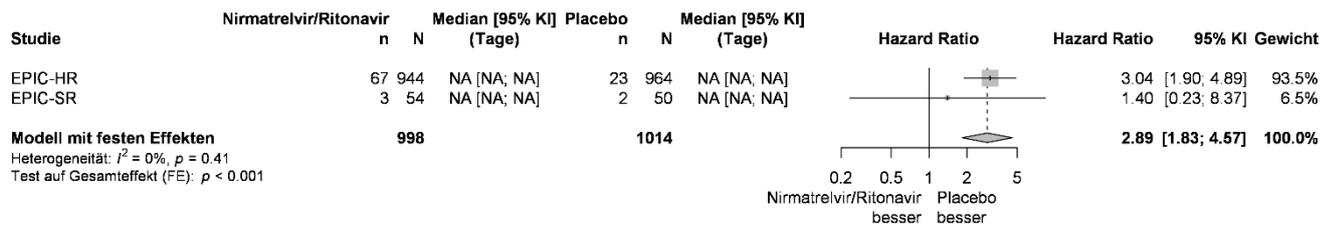


Abbildung 22: Forest-Plot für UE nach SOC und PT (jeglicher DAIDS-Grad) - SOC Erkrankungen des Nervensystems

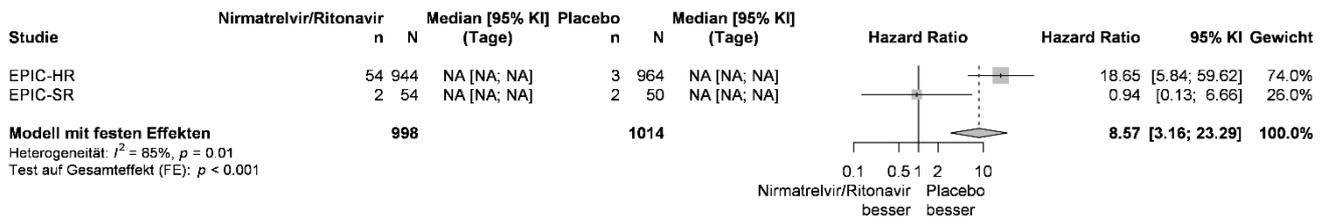


Abbildung 23: Forest-Plot für UE nach SOC und PT (jeglicher DAIDS-Grad) - SOC Erkrankungen des Nervensystems – PT Geschmacksstörung

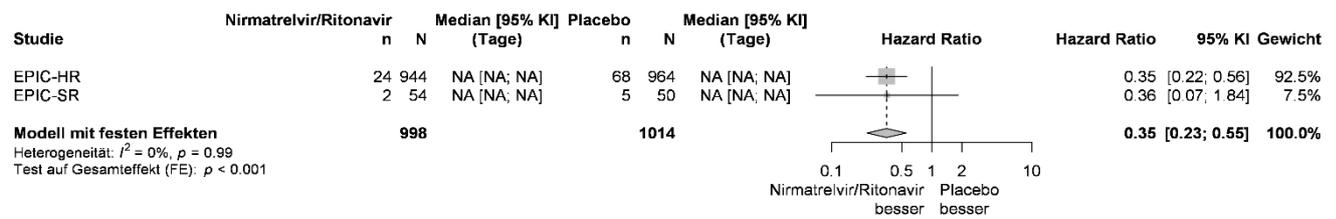


Abbildung 24: Forest-Plot für UE nach SOC und PT (jeglicher DAIDS-Grad) - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankung

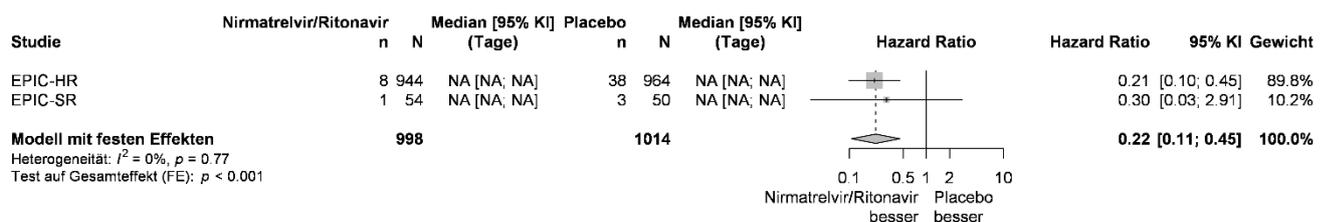


Abbildung 25: Forest-Plot für UE nach SOC und PT (jeglicher DAIDS-Grad) – SOC Infektion und parasitäre Erkrankung – PT COVID 19-Pneumonie

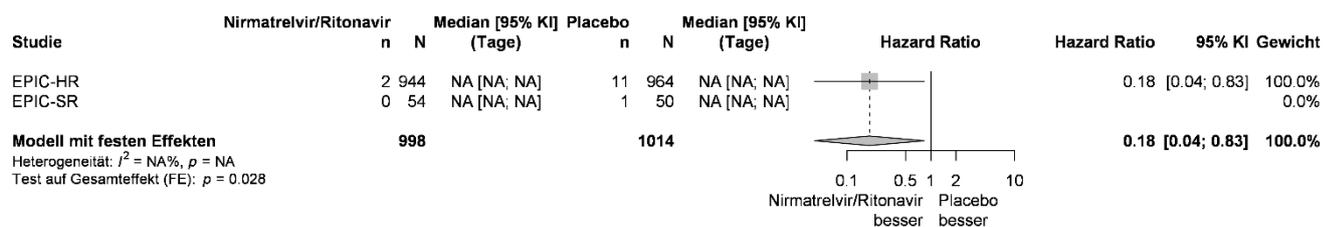


Abbildung 26: Forest-Plot für UE nach SOC und PT (jeglicher DAIDS-Grad) – SOC Infektion und parasitäre Erkrankung – PT Pneumonie

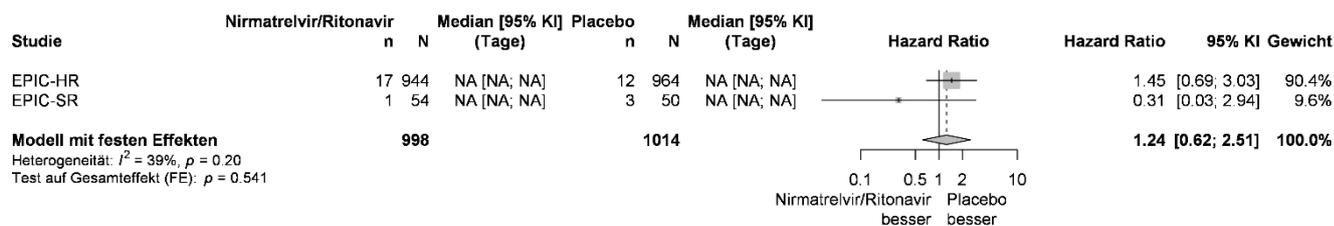


Abbildung 27: Forest-Plot für UE nach SOC und PT (jeglicher DAIDS-Grad) - SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

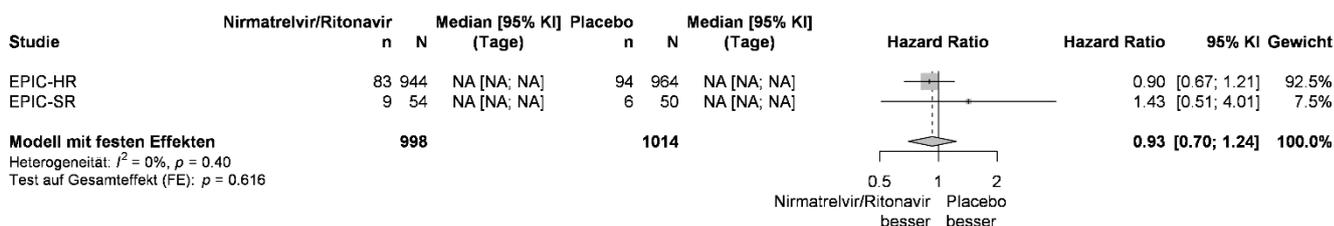


Abbildung 28: Forest-Plot für UE nach SOC und PT (jeglicher DAIDS-Grad) - SOC Untersuchungen

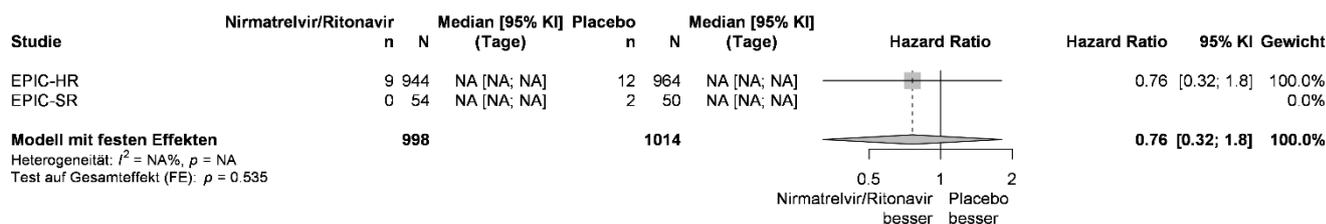


Abbildung 29: Forest-Plot für UE nach SOC und PT (jeglicher DAIDS-Grad) - SOC Untersuchungen – PT Aktivierte partielle Thromboplastinzeit verlängert

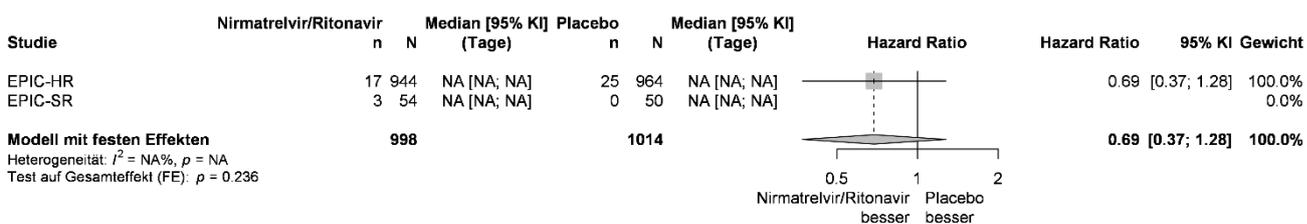


Abbildung 30: Forest-Plot für UE nach SOC und PT (jeglicher DAIDS-Grad) - SOC Untersuchungen – PT Alaninaminotransferase erhöht

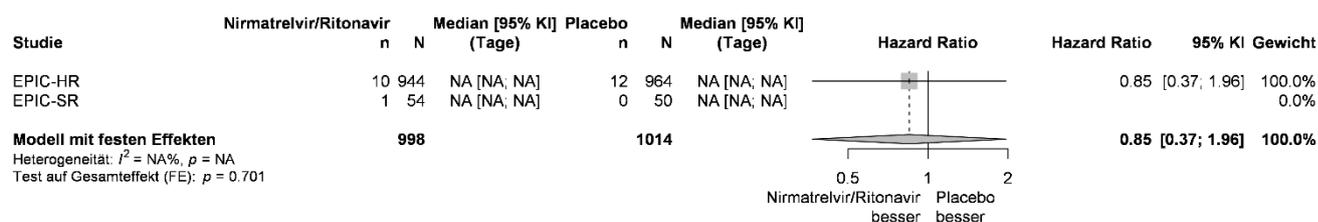


Abbildung 31: Forest-Plot für UE nach SOC und PT (jeglicher DAIDS-Grad) - SOC Untersuchungen – PT Aspartataminotransferase erhöht

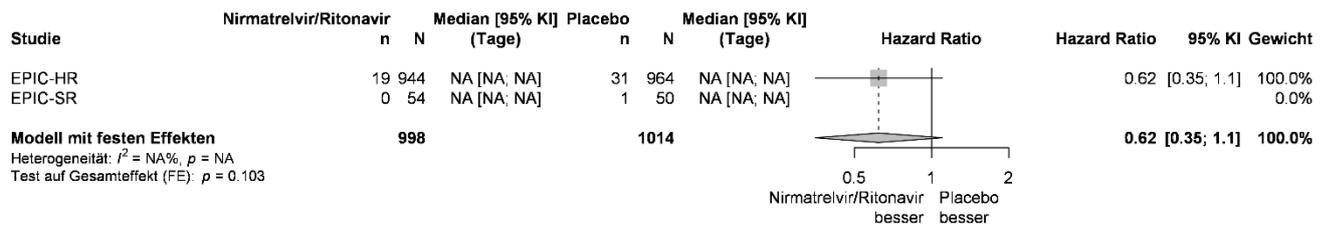


Abbildung 32: Forest-Plot für UE nach SOC und PT (jeglicher DAIDS-Grad) - SOC Untersuchungen – PT Fibrin D Dimer erhöht

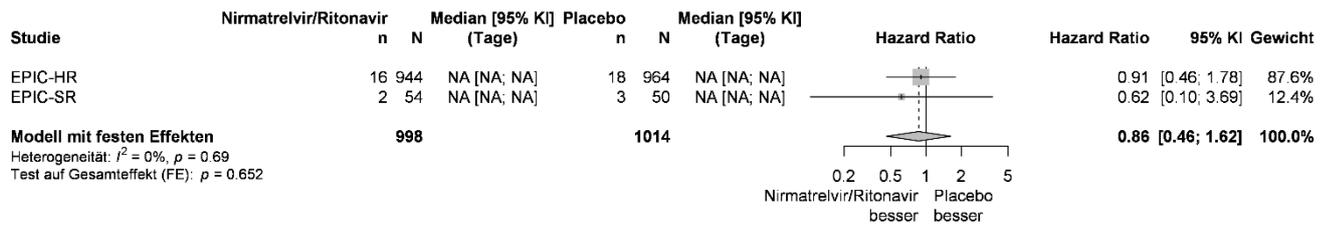


Abbildung 33: Forest-Plot für UE nach SOC und PT (jeglicher DAIDS-Grad) - SOC Untersuchungen – PT Renale Kreatininclearance vermindert

Subgruppenergebnisse:

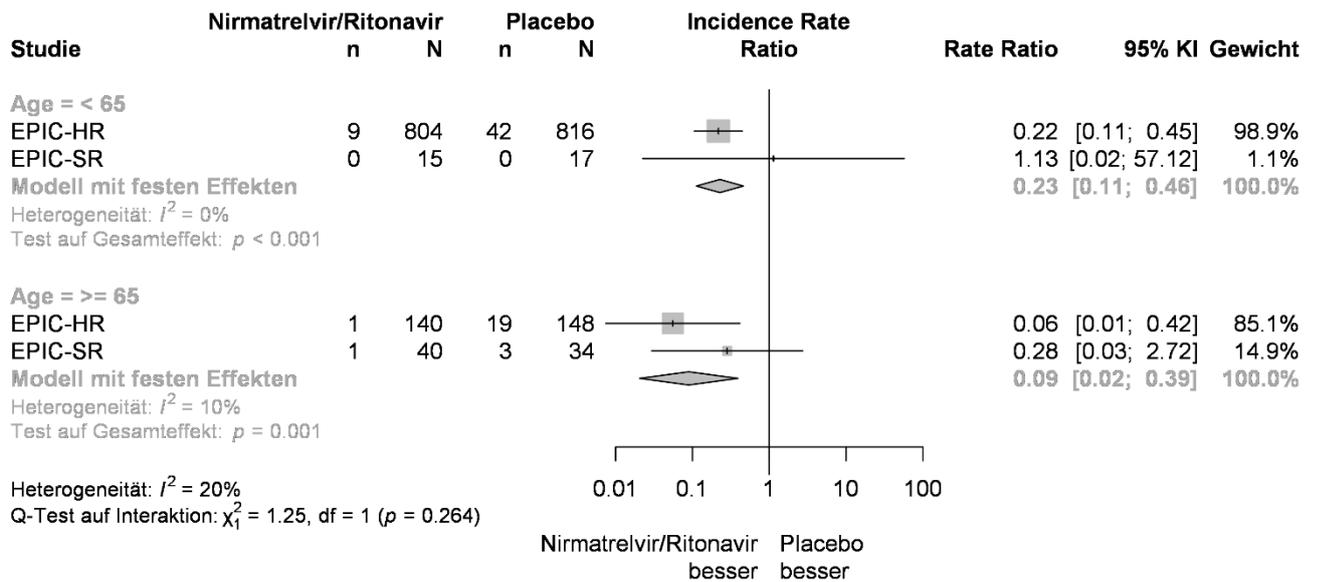


Abbildung 34: Forest-Plot für Anzahl der COVID-19-bedingten Hospitalisierungen – Subgruppenmerkmal Alter

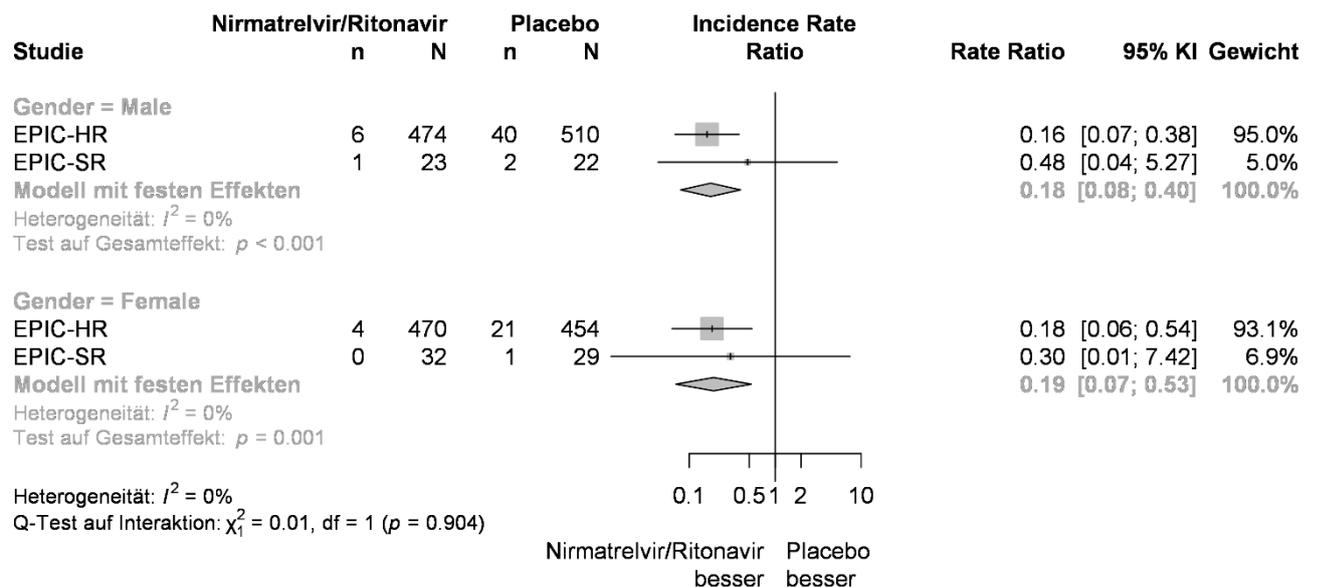


Abbildung 35: Forest-Plot für Anzahl der COVID-19-bedingten Hospitalisierungen – Subgruppenmerkmal Geschlecht

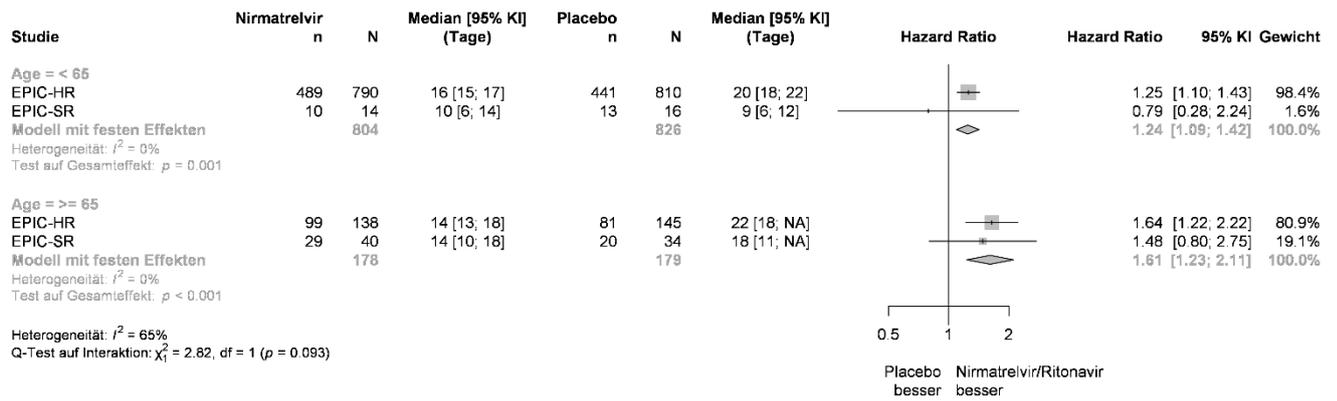


Abbildung 36: Forest-Plot für Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome (Tage) – Subgruppenmerkmal Alter

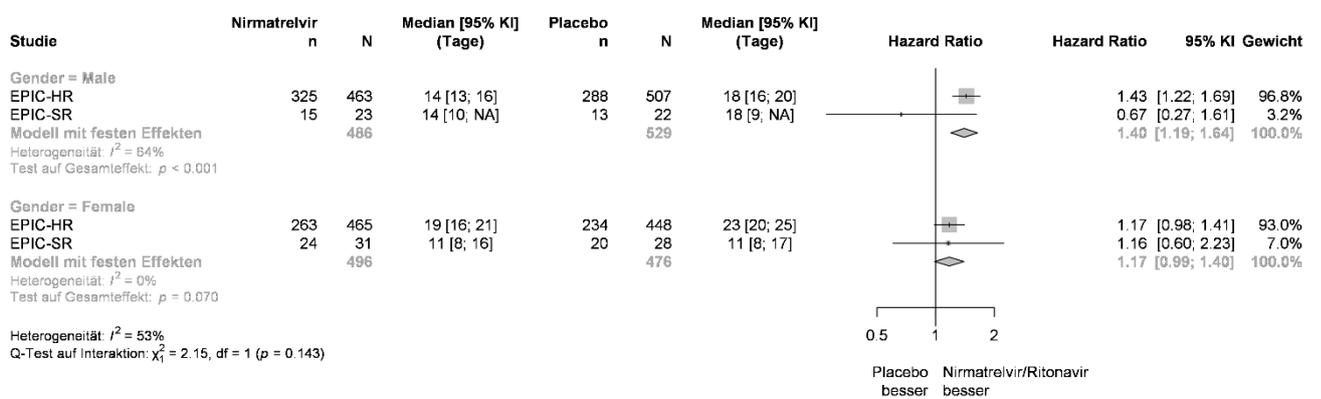


Abbildung 37: Forest-Plot für Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome (Tage) – Subgruppenmerkmal Geschlecht

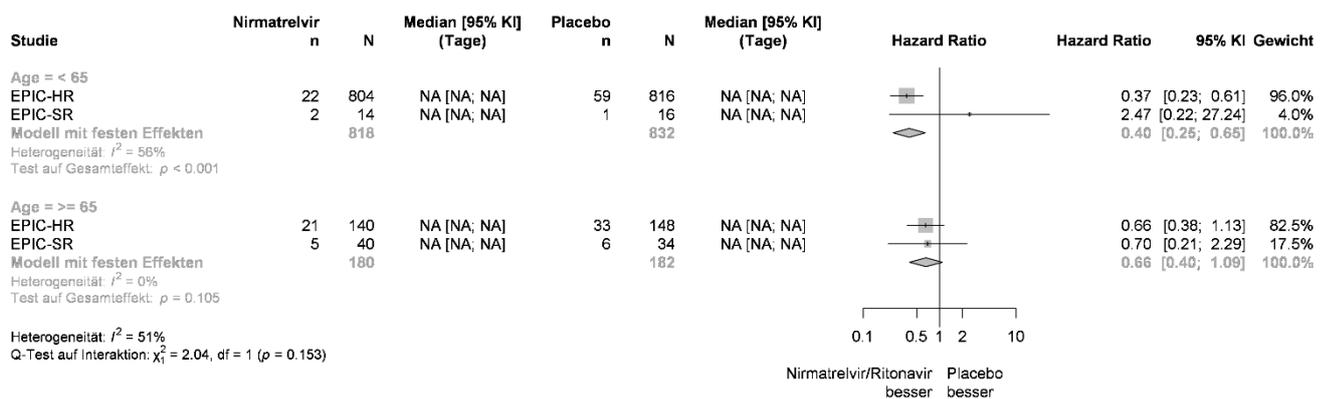


Abbildung 38: Forest-Plot für schwere UE (DAIDS-Grad ≥ 3) – Subgruppenmerkmal Alter

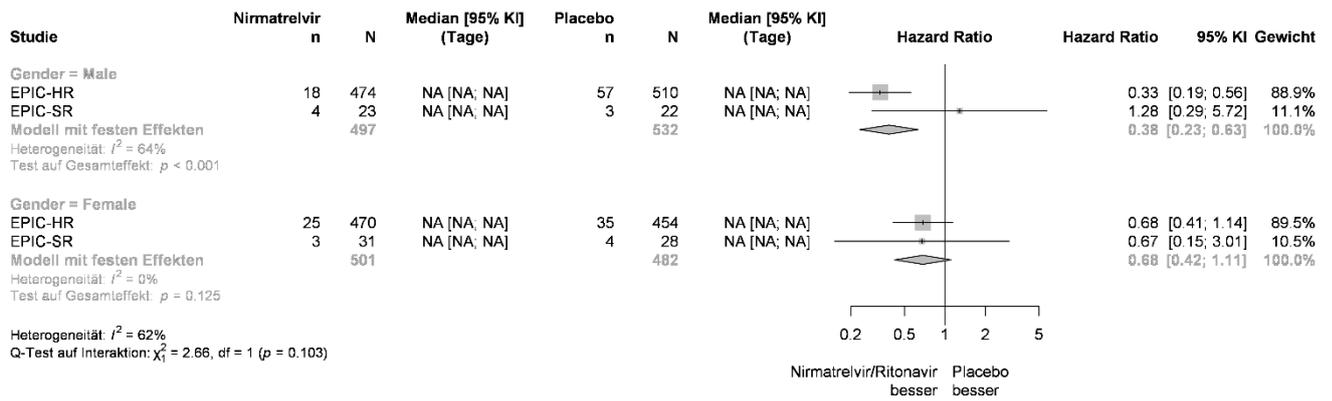


Abbildung 39: Forest-Plot für schwere UE (DAIDS-Grad ≥ 3) – Subgruppenmerkmal Geschlecht

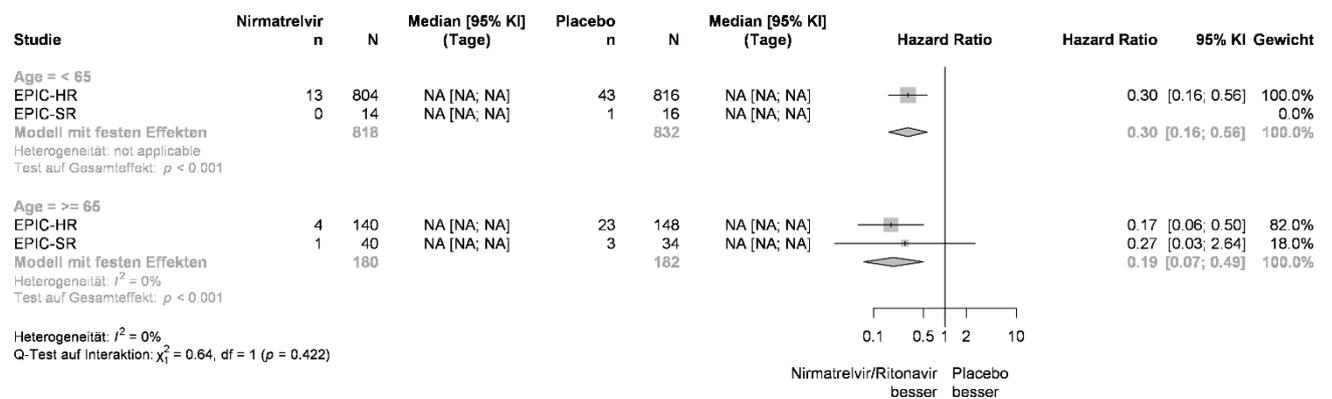


Abbildung 40: Forest-Plot für schwerwiegende UE – Subgruppenmerkmal Alter

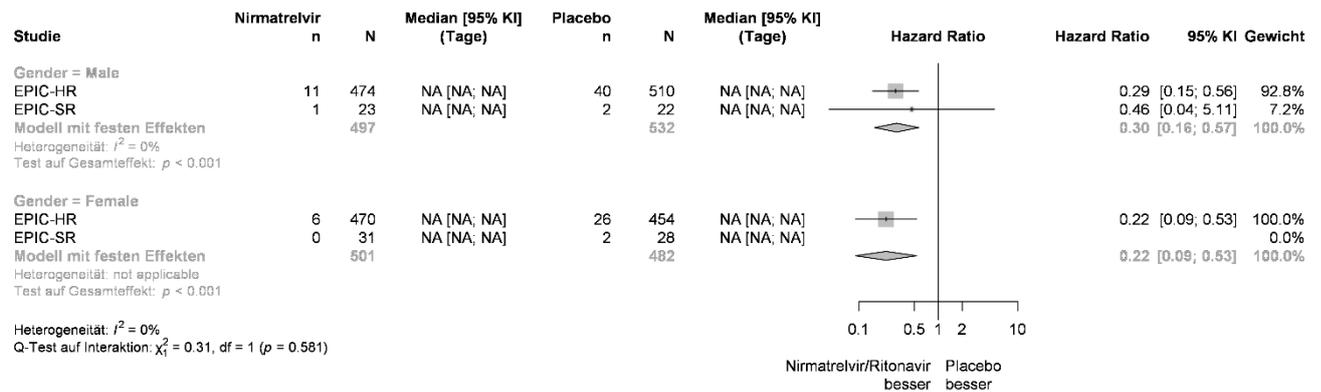


Abbildung 41: Forest-Plot für schwerwiegende UE – Subgruppenmerkmal Geschlecht

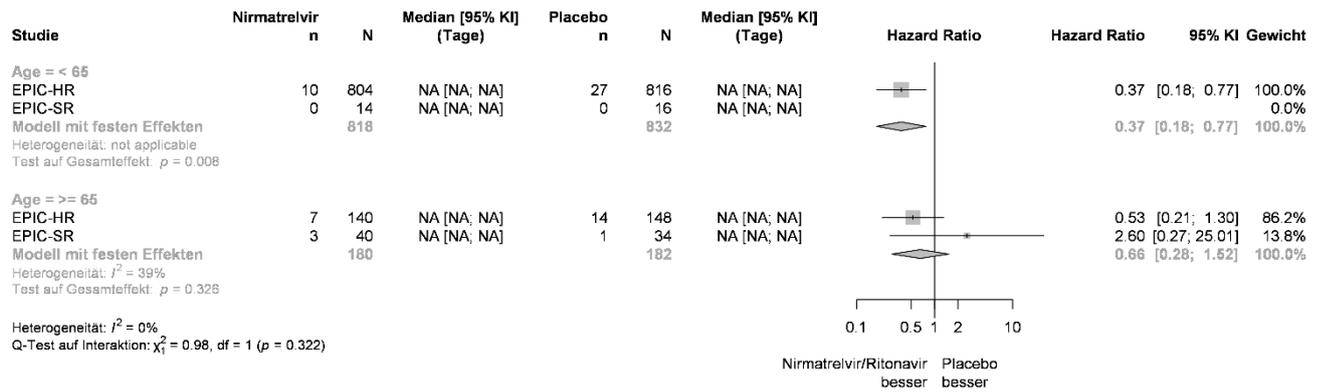


Abbildung 42: Forest-Plot für UE, die zum Therapieabbruch führten – Subgruppenmerkmal Alter

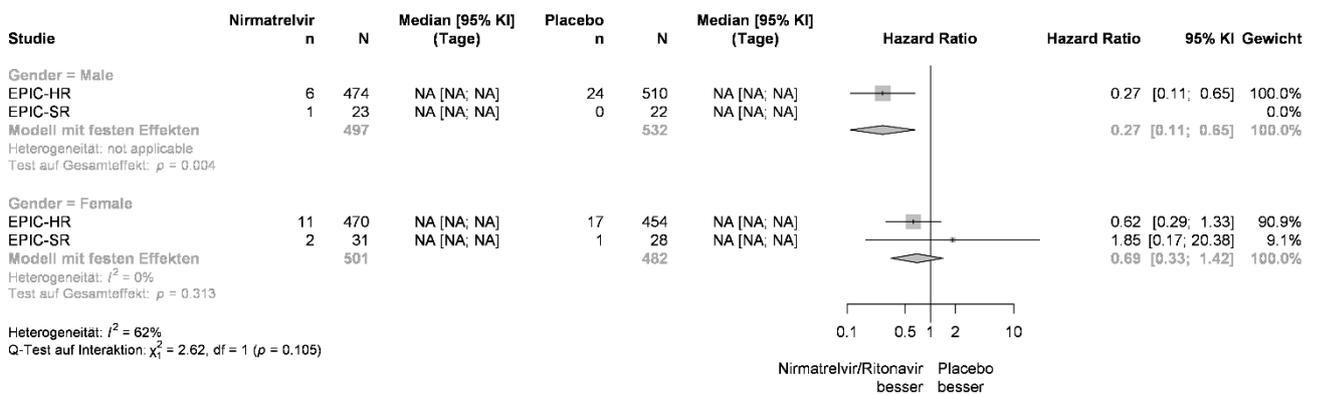


Abbildung 43: Forest-Plot für UE, die zum Therapieabbruch führten – Subgruppenmerkmal Geschlecht

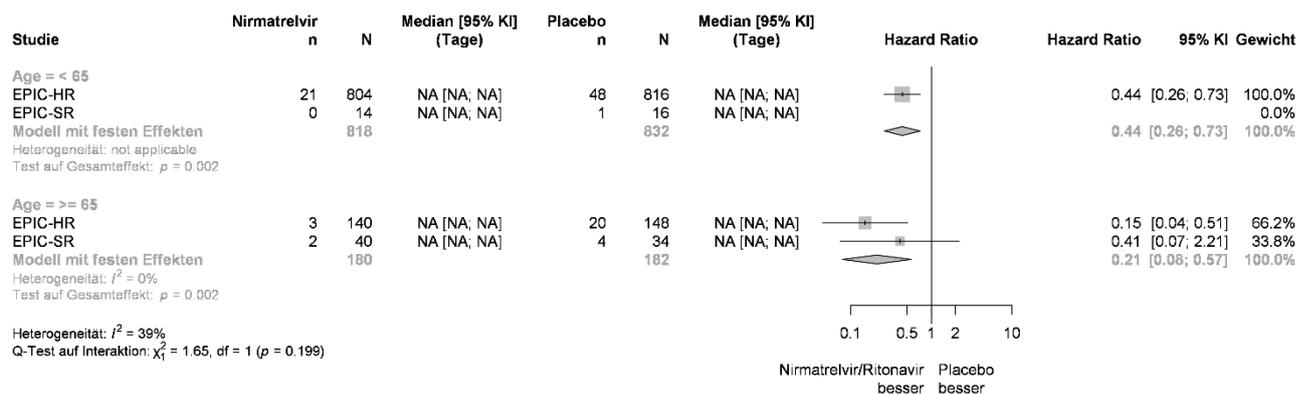


Abbildung 44: Forest-Plot für UE nach SOC und PT (jeglicher DAIDS-Grad) - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Subgruppenmerkmal Alter

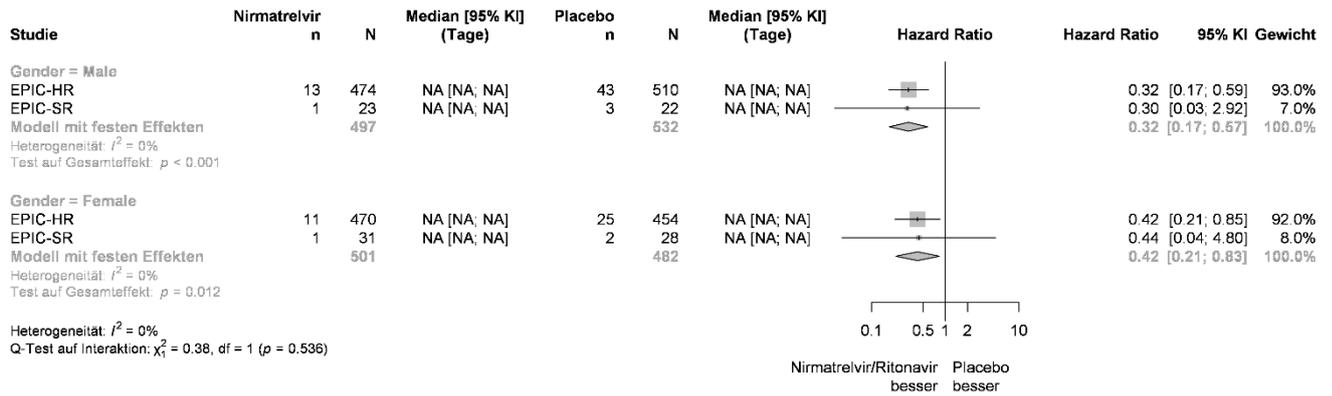


Abbildung 45: Forest-Plot für UE nach SOC und PT (jeglicher DAIDS-Grad) - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Subgruppenmerkmal Geschlecht

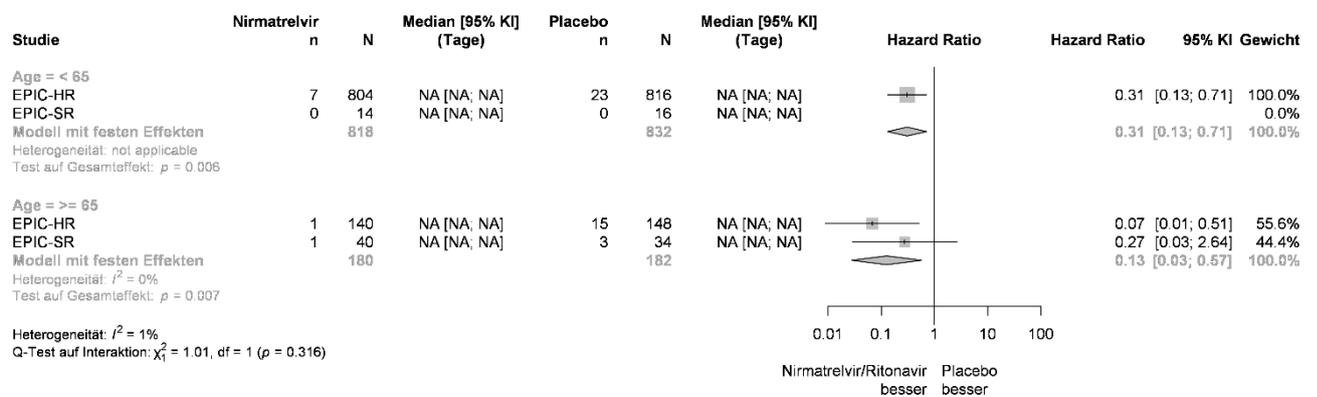


Abbildung 46: Forest-Plot für UE nach SOC und PT (jeglicher DAIDS-Grad) - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT COVID 19-Pneumonie - Subgruppenmerkmal Alter

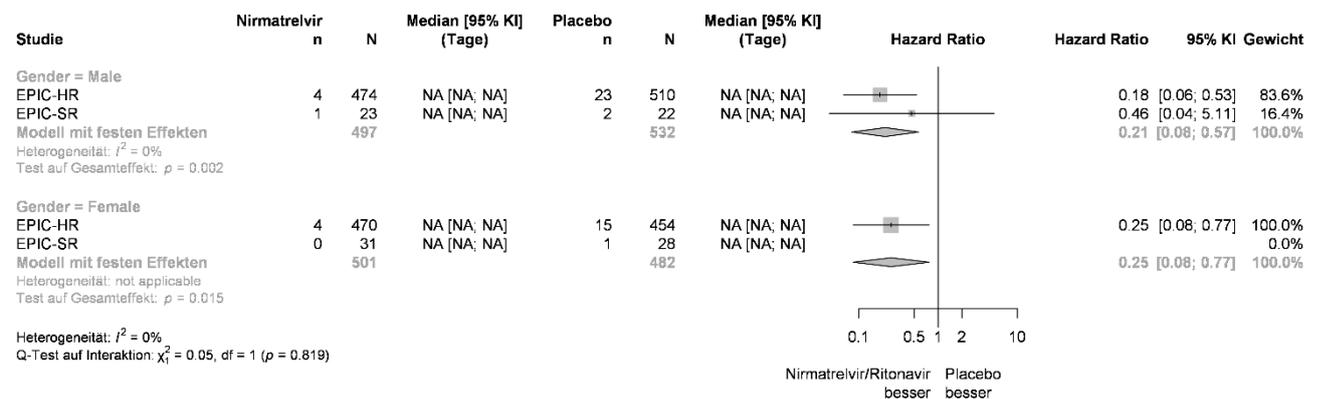


Abbildung 47: Forest-Plot für UE nach SOC und PT (jeglicher DAIDS-Grad) - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT COVID 19-Pneumonie - Subgruppenmerkmal Geschlecht

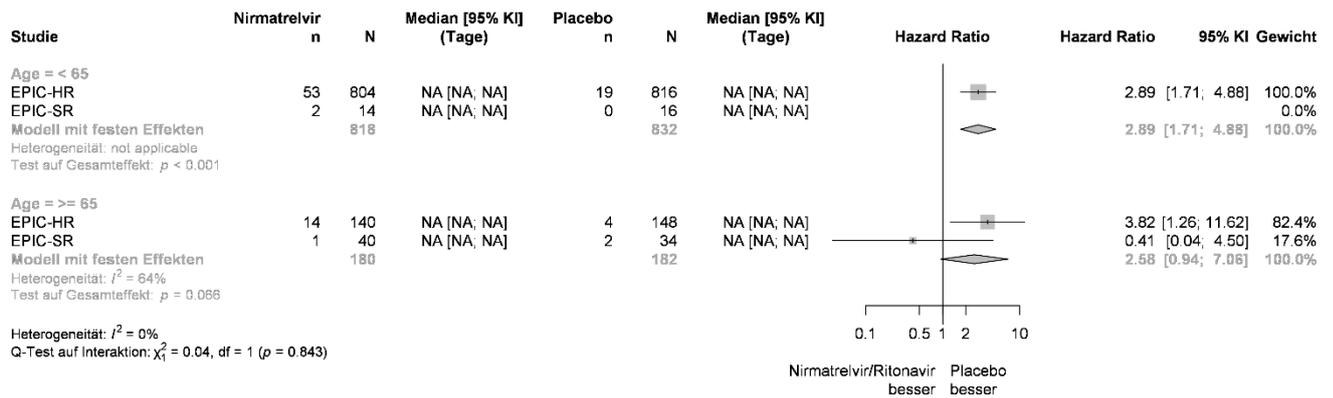


Abbildung 48: Forest-Plot für UE nach SOC und PT (jeglicher DAIDS-Grad) - SOC Erkrankungen des Nervensystems – Subgruppenmerkmal Alter

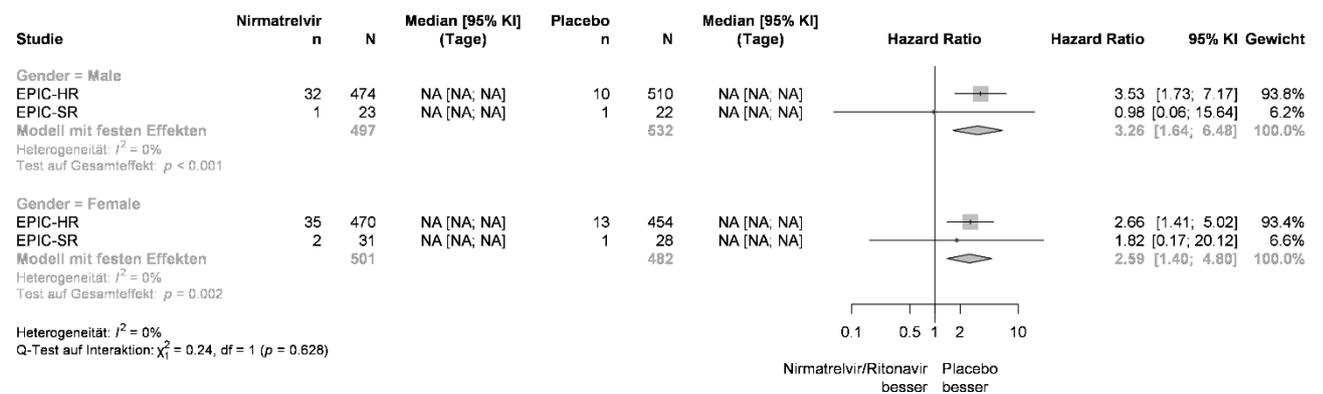


Abbildung 49: Forest-Plot für UE nach SOC und PT (jeglicher DAIDS-Grad) - SOC Erkrankungen des Nervensystems – Subgruppenmerkmal Geschlecht

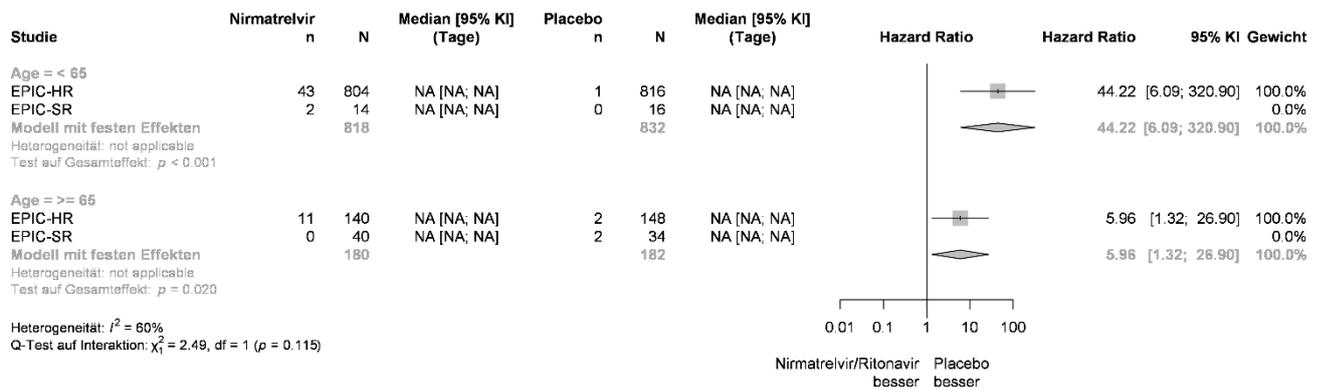


Abbildung 50: Forest-Plot für UE nach SOC und PT (jeglicher DAIDS-Grad) - SOC Erkrankungen des Nervensystems – PT Geschmacksstörung - Subgruppenmerkmal Alter

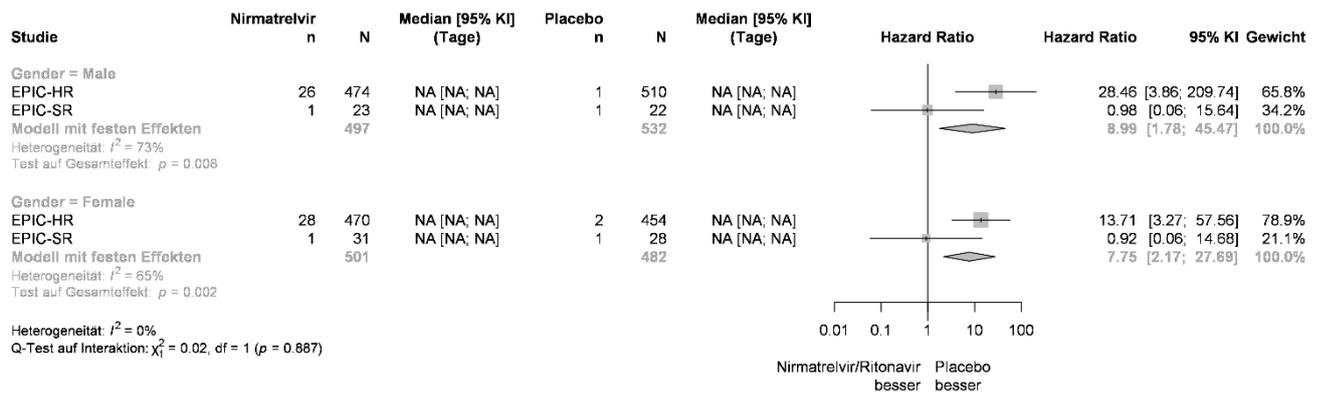


Abbildung 51: Forest-Plot für UE nach SOC und PT (jeglicher DAIDS-Grad) - SOC Erkrankungen des Nervensystems – PT Geschmacksstörung - Subgruppenmerkmal Geschlecht

Anhang B

Tabelle 2: Zusammenfassung von PT, die individuell als erkrankungsbezogen eingestuft wurden

Systemorganklasse (SOC)	Bevorzugter Begriff (PT)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie
	Brustschmerz
	Fatigue
	Fieber
	Gefühl der Körpertemperaturänderung
	Nicht kardialer Brustschmerz
	Ödem durch Herzerkrankung
	Schmerz
	Schüttelfrost
	Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs
	Wärmegefühl
Augenerkrankungen	Augenschmerzen
Endokrine Erkrankungen	Hyperthyroidismus
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Akute respiratorische Insuffizienz
	Atemstörung
	Bronchospasmus
	Dyspnoe
	Giemen
	Hämoptoe
	Husten
	Husten mit Auswurf
	Hypoxie
	Interstitielle Lungenerkrankung
	Lungenembolie
	Nasenverstopfung
	Pleuraschmerz
	Pneumonitis
	Respiratorische Insuffizienz
	Rhinorrhö
Schmerzen im Oropharynx	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie
	Leukopenie
	Leukozytose
	Lymphadenitis
	Neutropenie

Systemorganklasse (SOC)	Bevorzugter Begriff (PT)
	Thrombozytopenie
	Thrombozytose
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Hyperakusis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö
	Erbrechen
	Hyperchlorhydrie
	Mundschmerzen
	Mundtrockenheit
	Oberbauchschmerzen
	Übelkeit
	Verstopfung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Alopezie
	Ausschlag
	Hyperhidrosis
	Hyperkeratose
	Pruritus
Erkrankungen des Nervensystems	Ageusie
	Anosmie
	Amnesie
	Dysgeusie
	Erinnerungsvermögen eingeschränkt
	Kopfschmerzen
	Schwindelgefühl
	Syndrom der ruhelosen Beine
	Tremor
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Niereninsuffizienz
Gefäßerkrankungen	Embolie
	Hämodynamische Unbeständigkeit
	Hypotonie
Herzerkrankungen	Bradykardie
	Herzbeschwerden
	Palpitationen
	Sinusbradykardie
	Sinustachykardie
	Tachykardie
	Ventrikuläre Arrhythmie
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Arthritis infektiös
	Atemwegsinfektion
	Atypische Pneumonie

Systemorganklasse (SOC)	Bevorzugter Begriff (PT)
	Bakterielle Atemwegsinfektion
	Bronchitis
	Candidose des Oropharynx
	COVID-19
	COVID-19-Lungenentzündung
	Oraler Herpes
	Pneumonie
	Sepsis
	Virale Arthritis
	Virale Pneumonie
	Virale Sepsis
	Vulvovaginale Candidose
	Leber- und Gallenerkrankungen
Hepatitis toxisch	
Leberfunktion anomal	
Leberverletzung	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie
	Myalgie
	Rückenschmerzen
	Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems
	Schmerz in einer Extremität
Soziale Umstände	Krankheitsrisikofaktor
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Dehydratation
	Diabetes mellitus
	Eingeschränkte Glukosetoleranz
	Hyperglykämie
	Hyperkaliämie
	Hypokaliämie
	Hypomagnesiämie
	Hypophosphatämie
	Nüchtern glukose krankhaft
Psychiatrische Erkrankungen	Angst
	Schlaflosigkeit
	Verwirrtheitszustand
Untersuchungen	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit verlängert
	Alaninaminotransferase erhöht
	Albumin im Blut erniedrigt
	Alkalische Phosphatase im Blut erhöht
	Aspartataminotransferase erhöht

Systemorganklasse (SOC)	Bevorzugter Begriff (PT)
	Atemgeräusch anomal
	Bikarbonat im Blut erniedrigt
	Bilirubin im Blut erhöht
	Blutharnstoff erhöht
	C-reaktives Protein
	C-reaktives Protein erhöht
	Erythrozytenzahl erhöht
	Ferritin im Serum erhöht
	Ferritin im Serum erniedrigt
	Fibrin D Dimer
	Fibrin D Dimer erhöht
	Fibrinogen im Blut erniedrigt
	Glomeruläre Filtrationsrate vermindert
	Glukose im Blut erhöht
	Glukose im Blut erniedrigt
	Hämatokrit erhöht
	Hämoglobin erhöht
	Haptoglobin
	Haptoglobin erhöht
	Herzfrequenz erniedrigt
	International normalised ratio erhöht
	Kalium im Blut erhöht
	Kalzium im Blut erniedrigt
	Körpertemperatur erhöht
	Kreatinin im Blut erhöht
	Kreatinin im Blut erniedrigt
	Kreatinphosphokinase im Blut erhöht
	Laktatdehydrogenase im Blut erhöht
	Leberenzym erhöht
	Leukozytenzahl erhöht
	Leukozytenzahl erniedrigt
	Lymphozytenzahl erniedrigt
	Natrium im Blut erniedrigt
	Neutrophilenzahl erhöht
	Neutrophilenzahl erniedrigt
	Procalcitonin
	Procalcitonin erhöht
	Prothrombinspiegel erhöht
	Prothrombinzeit verlängert

Systemorganklasse (SOC)	Bevorzugter Begriff (PT)
	Renale Kreatininclearance erhöht
	Renale Kreatininclearance vermindert
	Sauerstoffsättigung erniedrigt
	Thrombozytenzahl erhöht
	Thrombozytenzahl vermindert
	Thyreotropin im Blut erhöht
	Thyreotropin im Blut erniedrigt

Tabelle 3: Ergebnisse für Global Impression Questions (Lebensqualität) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR)

Endpunkt	Nirmatrelvir/ Ritonavir		Placebo		HR [95%-KI] p-Wert
	n/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	
Global Impression Questions (Rückkehr zum gewohnten Gesundheitszustand) - Zeit bis zur anhaltenden Rückkehr zu üblichen Aktivitäten (Tage)					
RKI-mITT2- Population	669/899 (74,4)	14,00 [13,00; 14,00]	634/926 (68,5)	15,00 [15,00; 16,00]	1,22 [1,09; 1,36] < 0,001

Quelle: Zusatzanalysen für die Studie EPIC-HR

a: Das HR sowie das 95%-KI und der zugehörige p-Wert wurden mithilfe eines Cox-Proportional-Hazards-Modells adjustiert nach Behandlung, Viruslast zu Baseline, Serologiestatus zu Baseline, Region, Behandlung oder geplante Behandlung mit monoklonalen Antikörpern gegen COVID-19 zu Studienbeginn (ja, nein), Zeit zwischen Auftreten der Symptome und Gabe der ersten Dosis (≤ 3 Tage, > 3 Tage) und die Interaktion zwischen Behandlung*Kovariablen bestimmt. Falls ein adjustiertes Modell nicht konvergierte, wurden nicht adjustierte Schätzer mit zugehörigem KI und p-Wert berichtet. Sollte das HR dennoch nicht berechenbar sein, wurde das nicht adjustierte RR als Effektmaß dargestellt. Ein HR > 1 zeigte einen Vorteil zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir.

Patienten ohne Event werden zu Tag 25 zensiert. Tag 25 ist der letztmögliche Tag, an dem eine anhaltende Rückkehr erzielt werden kann. Tag 28 ist der letzte Tag, an dem ein Teilnehmer berichten kann.

COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-to-Treat; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RKI: Robert Koch-Institut; RR: Relatives Risiko

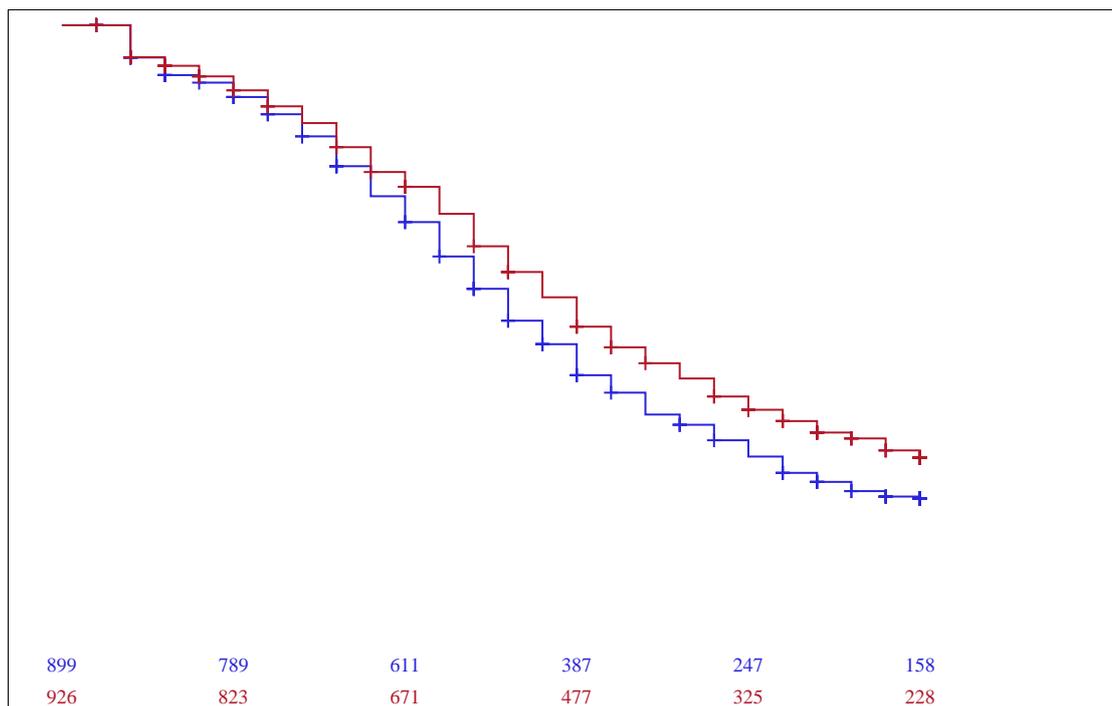


Abbildung 52: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur anhaltenden Rückkehr zu üblichen Aktivitäten (Tage) (Global Impression Questions [Rückkehr zum gewohnten Gesundheitszustand]) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

Tabelle 4: Subgruppenergebnisse für Global Impression Questions (Lebensqualität) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

Ausprägung	Nirmatrelvir/ Ritonavir		Placebo		HR [95%-KI] p-Wert
	n/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	
Global Impression Questions (Rückkehr zum gewohnten Gesundheitszustand) - Zeit bis zur anhaltenden Rückkehr zu üblichen Aktivitäten (Tage)					
Alter – Interaktions-p-Wert: 0,308					
< 65	568/768 (74,0)	13,00 [13,00; 14,00]	540/784 (68,9)	15,00 [14,00; 16,00]	1,19 [1,05; 1,34] 0,005
≥ 65	101/131 (77,1)	15,00 [13,00; 17,00]	94/142 (66,2)	17,00 [15,00; 20,00]	1,44 [1,07; 1,92] 0,014

Ausprägung	Nirmatrelvir/ Ritonavir		Placebo		HR [95%-KI] p-Wert
	n/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	
Geschlecht – Interaktions-p-Wert: 0,539					
Weiblich	314/452 (69,5)	15,00 [14,00; 17,00]	284/437 (65,0)	17,00 [15,00; 19,00]	1,18 [1,001; 1,39] 0,048
Männlich	355/447 (79,4)	13,00 [12,00; 14,00]	350/489 (71,6)	14,00 [13,00; 15,00]	1,26 [1,08; 1,46] 0,003

Quelle: Zusatzanalysen für die Studie EPIC-HR

a: Das HR sowie das 95%-KI und der zugehörige p-Wert wurden mithilfe eines Cox-Proportional-Hazards-Modells adjustiert nach Behandlung, Viruslast zu Baseline, Serologiestatus zu Baseline, Region, Behandlung oder geplante Behandlung mit monoklonalen Antikörpern gegen COVID-19 zu Studienbeginn (ja, nein), Zeit zwischen Auftreten der Symptome und Gabe der ersten Dosis (≤ 3 Tage, > 3 Tage) und die Interaktion zwischen Behandlung*Kovariablen bestimmt. Falls ein adjustiertes Modell nicht konvergierte, wurden nicht adjustierte Schätzer mit zugehörigem KI und p-Wert berichtet. Ein HR > 1 zeigte einen Vorteil zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir.

Patienten ohne Event werden zu Tag 25 zensiert. Tag 25 ist der letztmögliche Tag, an dem eine anhaltende Rückkehr erzielt werden kann. Tag 28 ist der letzte Tag, an dem ein Teilnehmer berichten kann.

COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-to-Treat; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

5.2 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

Datum	25.10.2022
Stellungnahme zu	Nirmatrelvir / Ritonavir - 2022-07-01-D-835
Stellungnahme von	<i>Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nirmatrelvir/Ritonavir ist mittlerweile bei entsprechendem Risikokollektiv das Mittel der 1. Wahl in der frühen COVID-19 Therapie bei ambulanten Patientinnen und Patienten.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Bei ausgewählten Patient:innen (Alter, Vorhandensein von Risikofaktoren und keine oder unvollständige Impfung oder Hinweise für ein unzureichendes Impfansprechen durch Immunsuppression (Seronegativität)) liegt eindeutig eine klinische Relevanz zur Vermeidung eines schweren Krankheitsverlaufs mit Klinikeinweisung vor.	
Neuere Studien, mit Real-Life-Daten, wie z.B. aus Israel (Arbel et al - N Engl J Med. 2022 Sep 1;387(9):790-798) bestätigen den Effekt bei nicht- oder unvollständig geimpften Risikopat. sowie bei Patient:innen mit Risikofaktoren >65, auch unabhängig vom Impfstatus.	
Wir sehen den Zusatznutzen in der definierten Risikogruppe (Vorliegen von Riskofaktoren, nicht- oder unvollständig immunisiert oder erwartbares unzureichendes Impfansprechen auf Grund von Immunsuppression, weiterhin als beträchtlich an. Neuere Daten beweisen, dass insbesondere die Altersgruppe >65 Jahre auch unabhängig des Impfstatus von der antiviralen Frühtherapie profitiert. Ein Zusatznutzen bei vollständig-immunisierten, jüngeren (<65 J.) Patient:innen erscheint zum aktuellen Zeitpunkt nicht quantifizierbar zu sein.	
Interessant wird sein, ob zukünftige Daten zeigen können, ob durch den frühen Einsatz antiviraler Medikamente, Einfluss auf das Auftreten von „Long-COVID“ genommen werden kann.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.24f Studienpopulation	<p>Grundsätzlich ist die Auswahl der Studienpopulation repräsentativ und übereinstimmend mit der heutigen Indikationsstellung zum Einsatz von Paxlovid (frühe COVID-19 Infektion mit mild-moderaten Symptomen ohne zusätzlichen O2-Bedarf, unzureichende Immunisierung sowie das Vorliegen der bekannten Risikofaktoren für die Entwicklung einer schweren COVID-19).</p> <p>Jedoch ist anzumerken, dass Patient:innen mit vollständiger Immunisierung vom Studieneinschluss ausgeschlossen waren, was aktuell nicht mehr dem „Immunisierungs-Status“ der Bevölkerung entspricht. Auch die dargelegte ca. 50%ige Seropositivität der Teilhabenden reicht bei Weitem nicht an die aktuelle Situation heran.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	Die besondere Bedeutung des Risikofaktors „Alter“ ist und bleibt bei COVID-19 unumstritten.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I 4.3 Ergebnisse	In der Studie EPIC-HR sind die Unterschiede für die Endpunkte Gesamtmortalität, Schwere COVID-19, ITS-Pflichtigkeit und Linderung von COVID-19 Symptomen signifikant.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	Es ergibt sich kein Anhalt für ein erhöhtes Nebenwirkungsprofil durch das Studienmedikament gegenüber der Kontrollgruppe.	

Literaturverzeichnis

Arbel R, Wolff Sagy Y, Hoshen M, Battat E, Lavie G, Sergienko R, Friger M, Waxman JG, Dagan N, Balicer R, Ben-Shlomo Y, Peretz A, Yaron S, Serby D, Hammerman A, Netzer D. Nirmatrelvir Use and Severe Covid-19 Outcomes during the Omicron Surge. N Engl J Med. 2022 Sep 1;387(9):790-798. doi: 10.1056/NEJMoa2204919. Epub 2022 Aug 24. PMID: 36001529; PMCID: PMC9454652.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9454652/pdf/NEJMoa2204919.pdf> (letzter Zugriff 21.10.2022)

5.3 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	24. Oktober 2022
Stellungnahme zu	Nirmatrelvir-Ritonavir / PAXLOVID
Stellungnahme von	<i>MSD Sharp & Dohme GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>MSD Sharp & Dohme GmbH vertreibt als forschendes Pharmaunternehmen Arzneimittel in der Indikation Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19), und nimmt im Verfahren zu Nirmatrelvir-Ritonavir wie folgt Stellung.</p> <p>Am 04. Oktober 2022 veröffentlichte der G-BA auf seiner Webseite im Rahmen der frühen Nutzenbewertung die Dossierbewertung zu Nirmatrelvir-Ritonavir (Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19)) des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [1].</p> <p>Nirmatrelvir-Ritonavir ist zugelassen zur Behandlung einer Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln [2].</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Evidenztransfer der Studie EPIC-HR auf Patientengruppen, die in der aktuellen Situation der Pandemie trotz Impfung keine vollständige Immunisierung erreichen</p> <p>Das IQWiG merkt an [1], dass Patientinnen und Patienten, die kein ausreichendes Impfansprechen zeigen und daher nicht vollständig immunisiert sind, nicht in die Studie EPIC-HR eingeschlossen sind. Ebenso nicht eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, bei denen trotz Immunkompetenz und vollständiger Impfung komplexe</p>	<p><i>Übertragbarkeit auf die aktuelle Situation der Pandemie in Deutschland</i></p> <p>Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Impfung gegen SARS-CoV-2 waren aus der Studie EPIC-HR ausgeschlossen. Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung weist dagegen ein großer Anteil der Bevölkerung bereits eine ausreichende Immunisierung durch adäquaten Impfschutz und/oder ggf. vorangegangener Virusexposition auf. Durch die Immunisierung reduziert sich das Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung deutlich. Ein hoher Anteil der Patientinnen und</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Risikofaktoren vorliegen, die ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf zur Folge haben können. Des Weiteren merkt das IQWiG an, dass ein Evidenztransfer von den ungeimpften Patientinnen und Patienten in der Studie EPIC-HR auf Patientengruppen, die trotz Impfung keine vollständige Immunisierung erreichen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf besteht, dennoch plausibel ist.</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Aus Sicht von MSD, weist ein bestimmter, jedoch geringerer Anteil der geimpften Patienten eine unzureichende Immunantwort auf. Diese Patientengruppe steht unter besonderem Risiko, eine schwere COVID-19-Erkrankung zu entwickeln [3]. Daher ist ein Evidenztransfer von den ungeimpften Patientinnen und Patienten in einer Studie, die in ungeimpften Patienten durchgeführt wurde, auf die aktuelle Situation der Pandemie auf Patientengruppen, die trotz Impfung keine vollständige Immunisierung erreichen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf besteht, sachgerecht.</p>	<p>Patienten, die zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf hatten, ist daher durch die Immunisierung nicht mehr in die Gruppe der Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko einzuordnen. Hiervon ausgenommen sind jedoch insbesondere Patientinnen und Patienten mit immunsuppressiver Therapie (z.B. Immunsuppression nach Organtransplantation, Chemotherapie), einer immunsupprimierenden Erkrankung oder sehr hohem Lebensalter, bei denen trotz einer Immunisierung ggf. kein ausreichender Immunschutz aufgebaut werden kann, so dass unabhängig vom Impfschutz weiterhin ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf besteht. Darüber hinaus zählen hierzu Patientinnen und Patienten, die mindestens einen präexistierenden Risikofaktor für eine Krankheitsprogression hin zur Hospitalisierung aufweisen oder ≥ 60 Jahre alt sind und sich bislang nicht haben impfen lassen. Insgesamt wird daher die Patientenpopulation unabhängig vom Impfstatus als Ganzes betrachtet.</p> <p>Des Weiteren wurde bei den untersuchten Studienteilnehmern und Studienteilnehmerinnen in Übereinstimmung mit dem Infektionsgeschehen zum Durchführungszeitraum der Studie die Omikron-Virusvarianten, bei denen das Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung und die beobachtete Zahl der Hospitalisierungen deutlich geringer ist, nicht nachgewiesen.</p> <p>Trotz der hier beschriebenen großen Unsicherheiten ist die Übertragung der Ergebnisse von den in der Studie EPIC-HR eingeschlossenen ungeimpften Patientinnen und Patienten auf Patientengruppen, die trotz Impfung keine vollständige Immunisierung erreichen oder bei denen trotz Immunkompetenz und vollständiger Impfung komplexe Risikofaktoren vorliegen, grundsätzlich möglich.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Daher wird die vorliegende Studie für die Bewertung des Zusatznutzens bei Patientinnen und Patienten, die noch keine Impfung gegen SARS-CoV-2 erhalten haben oder bei denen keine vollständige Immunisierung gegen SARS-CoV-2 vorliegt, bzw. bei denen trotz Immunkompetenz und vollständiger Impfung aufgrund komplexer Risikofaktoren weiterhin ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, herangezogen.
<p>Evidenztransfer der Studie EPIC-HR auf aktuelle Situation der Pandemie aufgrund von in vitro Wirksamkeit von Nirmatrelvir/Ritonavir</p> <p>Das IQWiG merkt an [1], dass in Modul 4 A der pU keine Angaben dazu macht, welche Virusvariante bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten vorliegt. Aus dem Bewertungsbericht der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) geht jedoch hervor, dass ca. 99 % der Patientinnen und Patienten mit der Delta-Variante infiziert waren [4]. Gemäß Fachinformation zeigt Nirmatrelvir/Ritonavir in vitro jedoch auch eine antivirale Aktivität gegen die Omikron-Variante (B.1.1.529) [2]. Daher kann von einer Übertragbarkeit der beobachteten Effekte in der Studie auf die zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung kursierenden Omikron-Varianten ausgegangen werden.</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Aus Sicht von MSD ist davon auszugehen, dass ein antivirales Medikament mit einer nachgewiesenen klinischen Wirksamkeit bei COVID-19 sowie einer in vitro Wirksamkeit gegen neuere Virusvarianten, auch für die Behandlung der COVID-19 mit Omikron-Virusvarianten zum Einsatz kommen kann. Daher ist ein Evidenztransfer aus einer Studie, die noch während der Dominanz anderer</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Virusvarianten durchgeführt wurde, auf die aktuelle Situation der Pandemie aufgrund von in vitro Wirksamkeit von einem direkt antiviral wirksamen Medikament sachgerecht.	
<p>Sensitivitätsanalysen der UE unter dem Ausschluss der Ereignisse, die der Krankheitsprogression zugeordnet werden konnten</p> <p>Das IQWiG merkt an [1], dass der pU Sensitivitätsanalysen vorlegt, in denen UE, die der Krankheitsprogression zugeordnet werden konnten, ausgeschlossen wurden. Dabei spezifiziert der pU jedoch nicht, welche Ereignisse er als progressionsbezogen einstuft und dementsprechend in diesen Sensitivitätsanalysen nicht berücksichtigt.</p> <p>Aus Sicht des IQWiG können für eine adäquate Bewertung der Nebenwirkungen nur die Gesamtraten der UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse herangezogen werden. Aufgrund der fehlenden Definition erkrankungsbezogener Ereignisse, sieht das IQWiG die Gesamtraten der SUE, schweren UE und Abbrüche wegen UE insgesamt als nicht verwertbar an. Das Krankheitsbild von COVID-19 weist – auch in Abhängigkeit der vorliegenden SARS-CoV2-Variante – eine Vielzahl an unspezifischen, breit gestreuten Symptomen auf [1].</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>MSD ist der Auffassung, dass zusätzlich auch die Analyse von UE inklusive potenzieller erkrankungsbezogener Ereignisse in der Nutzenbewertung Berücksichtigung finden sollten, weil der Krankheitsbezug in klinischen Studien regelhaft nicht erfasst wird. Es wäre daher eine nachträgliche Zuweisung nötig, die aufgrund der fehlenden Spezifität der Symptomatik nur schwer objektiv möglich ist.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2022). Nirmatrelvir/Ritonavir (COVID-19) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. IQWiG-Berichte Nr. 1429. Stand: 29.09.2022. [Zugriff: 21.10.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5860/2022-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Nirmatrelvir-Ritonavir_D-835.pdf.
2. PFIZER PHARMA GmbH (2022). Fachinformation Paxlovid 150 mg + 100 mg Filmtabletten. Stand: Juli 2022. [Zugriff: 21.10.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022). Wortprotokoll mündlicher Anhörung gemäß § 35a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses: Sotrovimab (D-817). Stand 26. September 2022. [Zugriff: 21.10.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-835/2022-09-26_Wortprotokoll_Sotrovimab_D-817.pdf.
4. European Medicines Agency (EMA) (2022). Paxlovid; CHMP assessment report. [Zugriff: 21.10.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/paxlovid-epar-public-assessment-report_en.pdf.

5.4 Stellungnahme der Deutschen Arbeitsgemeinschaft ambulant tätiger Ärztinnen und Ärzte für Infektionskrankheiten und HIV- Medizin e. V. (dagnä)

Datum	18. Oktober 2022
Stellungnahme zu	Wirkstoff: Nirmatrelvir / Ritonavir (COVID-19, keine Erfordernis zusätzlicher Sauerstoffzufuhr, erhöhtes Risiko für schweren Verlauf)
Stellungnahme von	 <p>Deutsche Arbeitsgemeinschaft ambulant tätiger Ärztinnen und Ärzte für Infektionskrankheiten und HIV-Medizin e.V.</p> <p><i>Deutsche Arbeitsgemeinschaft ambulant tätiger Ärztinnen und Ärzte für Infektionskrankheiten und HIV- Medizin e. V.</i></p> <p>für den Vorstand: PD Dr. med. Markus Bickel Nürnberger Straße 16 10789 Berlin</p> <p>Fon: 030 – 398 01 93 -0 Fax: 030 – 398 01 93 -20 Mail: verein@dagnae.de www.dagnae.de</p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Arbeitsgemeinschaft ambulant tätiger Ärztinnen und Ärzte für Infektionskrankheiten und HIV- Medizin e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Nutzenbewertung des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesens (IQWiG) vom 29.09.2022 beabsichtigte die Bewertung eines Zusatznutzens von Nirmatrelvir/Ritonavir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung einer Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln. Als Datengrundlage der Bewertung diente die placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Phase-2/3 EPIC-HR Studie. Das IQWiG stellt zusammenfassend für Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Nirmatrelvir/Ritonavir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe für die „Gesamtmortalität“ und „schweres COVID-19“ fest. Für die Endpunkte „Bedarf intensivmedizinischer Betreuung“ und „Linderung von COVID-19-Symptomen bis Tag 28“ stellt das IQWiG ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen fest.</p> <p>Bewertung aus Sicht der dagnä:</p> <p>Die dagnä stimmt der Beurteilung des IQWiG vollumfänglich zu. Die harten und klar definierten Endpunkte in der EPIC-HR Studie ermöglichen aus Sicht der dagnä eine einfache Bewertung der Ergebnisse ohne Verzerrung. Sowohl der individuelle Vorteil des Ausbleibens eines solchen Endpunktes für die/den jeweilige</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Arbeitsgemeinschaft ambulant tätiger Ärztinnen und Ärzte für Infektionskrankheiten und HIV- Medizin e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Betroffenen als auch der Vorteil für die medizinische Versorgungslage der Allgemeinbevölkerung in Zeiten der COVID-19-Pandemie ist offensichtlich.</p> <p>Die Frage, ob die Gabe von Nirmatrelvir/Ritonavir bei Menschen nach erfolgter COVID-19-Impfung ebenso vorteilhaft ist, muss spekulativ bleiben: In der EPIC-HR Studie hatte ein überraschend großer Anteil der Studienteilnehmer:innen (52% der im Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm und 51% im Vergleichs-Arm) bereits vor Beginn der Therapie eine positive Coronavirus-Serologie, d. h. eine bereits früher durchgemachte Corona-Infektion. Für den klinischen Verlauf und die Prognose einer COVID-19-Infektion ist eine erfolgte Impfdosis oder eine durchgemachte Infektion wahrscheinlich als gleichwertig anzusehen (siehe hierzu auch die Begründung der aktuellen STIKO-Empfehlung, 1). Somit könnte vermutet werden, dass der Zusatznutzen einer Nirmatrelvir/Ritonavir auch bei vollständig geimpft bzw. geimpft und genesenen Risikopatienten besteht.</p> <p>Da die Wirksamkeit von Nirmatrelvir/Ritonavir unabhängig der Corona Varianten ist (2), geht die dagnä davon aus, dass Nirmatrelvir/Ritonavir in den nächsten Jahren weiterhin das wichtigste Medikament zur ambulanten COVID-19 Behandlung bleiben wird. Die dagnä begrüßt ausdrücklich die mittlerweile breite Verfügbarkeit von Nirmatrelvir/Ritonavir für alle hausärztlich tätigen Praxen. Die bisherigen Erfahrungen – etwa aus der Versorgung mit Nirmatrelvir/Ritonavir – zeigen, dass neben der raschen Verfügbarkeit das Wissen um die Therapiemöglichkeiten eine weitere entscheidende Stellschraube ist, bei der es bisher hapert. Das Dispensierrecht für Ärztinnen und Ärzte ohne infektiologische Vorkenntnisse muss deshalb um Schulungs- und Informationsmaßnahmen ergänzt werden, um einen</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Arbeitsgemeinschaft ambulant tätiger Ärztinnen und Ärzte für Infektionskrankheiten und HIV- Medizin e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
spürbaren Effekt zu haben. Ferner sind telekonsilische Maßnahmen zu ergreifen, die aktuell nur punktuell und unstrukturiert Teil des Versorgungsgeschehens sind.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Arbeitsgemeinschaft ambulant tätiger Ärztinnen und Ärzte für Infektionskrankheiten und HIV- Medizin e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. [Epidemiologisches Bulletin 40/2022](#)

2. Takashita E. et al. Efficacy of Antiviral Agents against the SARS-CoV-2 Omicron Subvariant BA.2 N Engl J Med. 2022 Apr 14;386(15):1475-1

5.5 Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	25.10.2022
Stellungnahme zu	Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid)
Stellungnahme von	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Prinzregentenplatz 9 81675 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 04.10.2022 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) durchgeführte Nutzenbewertung gem. §35a SGB V für den Wirkstoff Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid) im Anwendungsgebiet Behandlung einer Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.</p> <p>Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit einem zugelassenen Produkt im entsprechenden Anwendungsgebiet (Sotrovimab) nimmt GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) gemäß Kap. 5 §19 VerfO G-BA zu allgemeinen Aspekten der o. g. Nutzenbewertung Stellung.</p>	
<p>Einbindung von medizinisch-fachlichen Beratern und von Patientenorganisationen / Patientenvertretern:</p> <p>Für die vorliegende Bewertung von Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid) wurde eine medizinisch-fachliche Beratung durch die Einbindung eines externen Sachverständigen vom IQWiG vorgenommen. Ebenso war für die Bewertung die Einbindung von Betroffenen bzw. von Patientenorganisationen vorgesehen. Jedoch gingen im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung keine Rückmeldungen von Betroffenen oder Patientenorganisationen ein.</p> <p>GSK begrüßt die Einbindung eines externen Sachverständigen. Es bleibt jedoch unklar, welchen Beitrag der externe Sachverständige konkret</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>geleistet hat. Dies ist insofern bedauerlich, da sich das hier vorliegende Anwendungsgebiet vor allem auf vulnerable Patienten mit einem hohen Risiko für einen schweren COVID-19 Erkrankungsverlauf bezieht. Erfahrungen mit dieser diversen Patientenpopulation können für eine Bewertung besonders wertvoll sein. GSK regt im Sinne einer transparenten Darstellung an, hier weitere Details zu nennen. Diese Vorgehensweise sieht GSK auch für zukünftige Bewertungsverfahren als empfehlenswert an. GSK bedauert, dass bei der vorliegenden Dossierbewertung keine Rückmeldung von Patientenorganisationen vorlag.</p>	
<p>Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation</p> <p>Die Berechnung der GKV-Zielpopulation in der Indikation COVID-19 ist aufgrund der Pandemie-bedingten Unsicherheiten nur mit einer hohen Unsicherheit möglich, weswegen eine verlässliche Berechnung bis dato nicht möglich ist. Dieser Einschätzung ist auch das IQWiG gefolgt, indem es anerkennt, dass das Infektionsgeschehen in Deutschland sehr dynamisch und von diversen Faktoren abhängig ist und daher die Schätzung der zukünftigen Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation mit extremen Unsicherheiten behaftet ist. Grundsätzlich kann auch durch die Angabe einer breiteren Spanne, wie in der vorliegenden Nutzenbewertung, der Unsicherheit begegnet werden. Allerdings bleiben alle Berechnungswege mit einer hohen Unsicherheit behaftet.</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Dem Beschluss werden die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG zu Remdesivir (Auftrag A22-04) zugrunde gelegt.</p> <p>Da der im Dossier zu Nirmatrelvir/Ritonavir veranschlagte Anteilswert für das Kriterium „erhöhtes Risiko, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln“ für die Obergrenze der Patientenzahlen mutmaßlich eine deutliche Überschätzung darstellt, ist davon auszugehen, dass die wahre Patientenzahl näher an der Obergrenze aus dem Dossier zu Remdesivir (ca. 1,3 Millionen) liegt als an der Obergrenze aus dem Dossier zu Nirmatrelvir/Ritonavir (ca. 13,8 Millionen).</p> <p>Ebenfalls ist davon auszugehen, dass der wahre Wert für die Untergrenze näher an dem im Dossier zu Remdesivir angegebenen Wert (ca. 218.000) liegt, als an dem Wert aus dem Dossier zu Nirmatrelvir/Ritonavir (ca. 44.500), da er näher an den RKI-Angaben zu Hospitalisierungsfällen im Zusammenhang mit COVID-19 des Jahrs 2022 liegt. Insgesamt erscheint das Heranziehen der Zahlen aus dem Beschluss zu Remdesivir als sachgerecht.</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Patientenzahlen sind jedoch aufgrund von nicht ausreichend vorhersehbaren Einflüssen wie Varianten von SARS-CoV-2, Immunität und Maßnahmen zum Bevölkerungsschutz mit massiven Unsicherheiten verbunden.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: *GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.6 Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Datum	25.10.2022
Stellungnahme zu	Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 04. Oktober 2022 eine Nutzenbewertung zu Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid) von Pfizer Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Nirmatrelvir/Ritonavir ist zugelassen für Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln. Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe festgelegt. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen und begründet dies insbesondere mit Vorteilen bei den Endpunkten Gesamtmortalität und Hospitalisierung aufgrund schwerer COVID-19. Insgesamt zeigen sich ausschließlich positive Effekte. Der Hersteller hat im Dossier einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen beansprucht.</p>	
<p>Dynamik einer Pandemie stellt Nutzenbewertung vor Herausforderungen</p> <p>Die schwer abzuschätzende Entwicklung einer globalen Pandemie stellt die Forschung und Entwicklung von Therapeutika vor Herausforderungen. Das betrifft auch die Konzeption und Durchführung von Studien für die Zulassung und für die Nutzenbewertung. Der in diesem Fall gezeigte pragmatische Umgang in der Nutzenbewertung von COVID-19-Therapeutika ist zu begrüßen, insbesondere auch, dass von einer Übertragbarkeit der beobachteten Effekte aufgrund von in vitro Analysen ausgegangen wird. Zugleich ist anzumerken, dass die</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gesellschaftlichen Auswirkungen einer effektiven COVID-19-Therapie, insbesondere hinsichtlich der Vermeidung einer Auslastung der Infrastruktur im Gesundheitswesen im Rahmen der Nutzenbewertung bislang ohne Berücksichtigung bleiben.</p>	
<p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AM-NOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen.</p> <p>Das IQWiG begründete dieses temporäre Vorgehen zwischen-zeitlich mit den „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>hingewiesen. Aktuell enthalten die IQWiG-Bewertungen keine Hinweise mehr hinsichtlich möglicher Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen. Dennoch ist das IQWiG bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben. Das IQWiG ist somit offenkundig mit Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründung zu verkürzten Bewertungen übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.7 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ)

Datum	25. Oktober 2022
Stellungnahme zu	Nirmatrelvir/Ritonavir (COVID-19), Nr. 1429, A22-64, Version 1.0, Stand: 29.09.2022
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>COVID-19 (Coronavirus-Krankheit 2019) wird durch ein neuartiges, erstmalig im Dezember 2019 nachgewiesenes Coronavirus (SARS-CoV-2) verursacht. Aufgrund der leichten Übertragbarkeit von SARS-CoV-2 hat sich COVID-19 innerhalb kurzer Zeit weltweit ausgebreitet und wurde am 11. März 2020 von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als Pandemie eingestuft. In den meisten Fällen manifestiert sich die Erkrankung als Atemwegsinfektion mit den Leitsymptomen Husten, Fieber und Schnupfen, teils in Kombination mit neurologischen (v. a. Geschmacks- und Geruchsverlust) und gastrointestinalen Symptomen. COVID-19-Verläufe variieren stark in ihrem Schweregrad von asymptomatischen Verläufen bis hin zu Pneumonien mit Lungenversagen und Tod (1). Empfehlungen zur Diagnostik und Behandlung von Patientinnen und Patienten mit COVID-19 werden fortlaufend dem aktuellen Kenntnisstand angepasst. Relevant für den deutschen Versorgungskontext ist insbesondere die S3-Leitlinie zur stationären Behandlung von Patientinnen und Patienten mit COVID-19 (2) und die S2e-Leitlinie der DEGAM (3) mit Empfehlungen zur ambulanten Versorgung.</p> <p><u>Arzneimittel</u></p> <p>Nirmatrelvir/Ritonavir ist zugelassen zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nirmatrelvir ist ein Inhibitor der 3-CL („chymotrypsin-like cysteine“)-Protease und stört hierdurch die Replikation von SARS-CoV-2. Der vor allem aus der Therapie von HIV (Humanes Immundefizienz-Virus) bekannte Wirkstoff Ritonavir dient lediglich der Hemmung des CYP3A-vermittelten Abbaus von Nirmatrelvir. Durch die höheren Plasmaspiegel soll die Wirksamkeit von Nirmatrelvir verbessert werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
IQWiG Dossier- bewertung S. I.14	<p><u>Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Der Zusatznutzen von Nirmatrelvir/Ritonavir wird bewertet bei Erwachsenen mit COVID-19. Die genaue Fragestellung der Dossierbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nirmatrelvir/Ritonavir</p> <table border="1" data-bbox="331 783 1205 943"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 783 943 847">Patientenpopulation</th> <th data-bbox="943 783 1205 847">Zweckmäßig Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 847 943 943">Erwachsene mit COVID-19^b, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln^c</td> <td data-bbox="943 847 1205 943">Therapie nach ärztlicher Maßgabe^d</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). b. Die Diagnose einer SARS-CoV-2-Infektion bei positivem Antigen-Schnelltest sollte durch einen PCR-Test bestätigt werden, insbesondere, wenn sich hieraus therapeutische Konsequenzen ableiten. c. Es wird empfohlen, bei der Erhebung und Interpretation der Ergebnisse zur Wirksamkeit auch relevante SARS-CoV-2-Mutationsvarianten (z. B. sogenannte Variants of Concern [VOC]) mit zu berücksichtigen. d. Spezifische therapeutische Maßnahmen sind in der Regel bei leicht bis moderat symptomatischer COVID-19 nicht erforderlich. In der Therapie nach ärztlicher Maßgabe von nicht hospitalisierten Patientinnen/Patienten sind daher in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere sofern angezeigt primär symptomatische medikamentöse Therapien (z. B. Analgetika, Antipyretika, Thromboseprophylaxe) zu berücksichtigen. Seit kurzer Zeit sind die Wirkstoffe Casirivimab/Imdevimab, Remdesivir, Regdanvimab und Sotrovimab zur Behandlung von COVID-19-Patientinnen/Patienten, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, zugelassen. Der Wirkstoff Molnupiravir ist noch nicht in der EU zugelassen, kann aber aufgrund der Allgemeinverfügung zum Bezug und zur Anwendung monoklonaler Antikörper und zum Bezug und zur Abgabe antiviraler, oral einzunehmender Arzneimittel gegen COVID-19 des Bundesministeriums für Gesundheit vom 25. März 2022 zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keinen zusätzlichen Sauerstoff</p>	Patientenpopulation	Zweckmäßig Vergleichstherapie ^a	Erwachsene mit COVID-19 ^b , die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln ^c	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^d	<p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo:</u></p> <p>zu 1. Casirivimab/Imdevimab, Regdanvimab, Remdesivir, Sotrovimab und Tixagevimab/Cilgavimab sind zugelassen zur Behandlung von COVID-19 bei Patienten, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht.</p> <p>zu 2. Im Anwendungsgebiet der Therapie von COVID-19, ohne Bedarf einer zusätzlichen Sauerstoffzufuhr und mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf, sind keine nicht-medikamentösen Behandlungen angezeigt.</p> <p>zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Remdesivir nach § 35a SGB V vom 16. September 2021 und 7. Juli 2022. Beschluss über die Nutzenbewertung von Casirivimab/Imdevimab nach § 35a SGB V vom 6. Oktober 2022. Beschluss über die Nutzenbewertung von Sotrovimab nach § 35a SGB V vom 3. November 2022.</p> <p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht,</p>
Patientenpopulation	Zweckmäßig Vergleichstherapie ^a					
Erwachsene mit COVID-19 ^b , die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln ^c	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^d					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, angewendet werden. Die klinische Bedeutung dieser Therapieoptionen ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht beurteilbar.</p> <p>Bei einem Fortschreiten der Krankheit und Hospitalisierung der Patientinnen/Patienten sind weitere, sowohl medikamentöse (z. B. Dexamethason, Remdesivir, Antikoagulation/Thromboseprophylaxe, Antibiotika) wie auch nichtmedikamentöse Therapien (z. B. Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) zu berücksichtigen.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2</p> <p>Die AkdÄ folgt der Festlegung der ZVT durch den G-BA. Eine antivirale Therapie ist in der Frühphase einer SARS-CoV-2-Infektion nur bei Risikofaktoren für einen schweren Verlauf indiziert. Entsprechend aktuellen Empfehlungen sind Nirmatrelvir/Ritonavir und Remdesivir hierfür die erste Wahl, wobei die Therapie mit Remdesivir im ambulanten Bereich aufgrund der notwendigen Überwachung des Patienten schwierig umzusetzen ist. Als zweite Wahl wird Molnupiravir empfohlen (4;5). Neutralisierende monoklonale Antikörper stellen gegenwärtig keine Option dar, da gegenüber der dominierenden BA.5-Variante (Anteil von 97 % in KW 38/2022) (6) keine (Casirivimab/Imdevimab) bzw. nur eine deutlich reduzierte Wirksamkeit (Sotrovimab, Tixagivimab/Cilgavimab) besteht (7).</p> <p>Die supportive Therapie ambulanter Patienten bei COVID-19 wird in der S2e-Leitlinie der DEGAM nicht näher spezifiziert. Sofern eine Fiebersenkung erforderlich ist, sollte – wie auch bei anderen Atemwegsinfektionen – bei älteren Patienten vorzugsweise Paracetamol verwendet werden. Eine Thromboembolieprophylaxe wird nicht routinemäßig, sondern nur in Einzelfällen bei schwer erkrankten, zumindest teilweise immobilen Patienten empfohlen (3).</p>	<p>wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.</p> <p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt</p> <p>Zum aktuellen Zeitpunkt orientiert sich die Behandlung von COVID-19 an der klinischen Ausprägung (mild, schwer) mit den vorwiegenden Symptomen.</p> <p>Ein überwiegender Anteil der Erwachsenen mit leichter bis moderater, symptomatischer COVID-19 kann ambulant (d.h. in häuslicher Isolation) betreut werden. Spezifische therapeutische Maßnahmen sind in der Regel bei leicht bis moderat symptomatischer COVID-19 nicht erforderlich. Bei Personen in ambulanter Betreuung können supportive Maßnahmen z.B. Analgetika oder Antipyretika und bei älteren und/oder vorerkrankten Patientinnen und Patienten ggf. eine Thromboembolieprophylaxe beinhalten.</p> <p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung wurden die Wirkstoffe Remdesivir, Casirivimab/Imdevimab und Sotrovimab durch den G-BA bewertet.</p> <p>Für Remdesivir wurde für Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt. Bisher besteht nur begrenzte Erfahrung mit diesem Wirkstoff in der Versorgung, weshalb der Stellenwert bisher nicht abschließend beurteilbar ist. Daher wird Remdesivir nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Patientengruppe bestimmt.</p> <p>Für Casirivimab/Imdevimab wurde für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit einer COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen, für die ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht und bei denen die Infektion mit einer Virusvariante erfolgt, gegenüber der Casirivimab/Imdevimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt. Die Virusvarianten, gegenüber denen Casirivimab/Imdevimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist, kursieren derzeit nicht mehr. Für Casirivimab/Imdevimab konnte gegenüber den derzeit dominierenden Omikron-Varianten keine ausreichende Wirksamkeit anhand von in vitro Neutralisationstests nachgewiesen werden. Folglich hat der G-BA für Patientinnen und Patienten mit COVID-19 durch eine Infektion mit einer Virusvariante, gegenüber der Casirivimab/Imdevimab keine ausreichende Wirksamkeit aufweist, keinen Zusatznutzen feststellen können. Daher wird Casirivimab/Imdevimab zum jetzigen Zeitpunkt nicht</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>als zweckmäßige Vergleichstherapie für Nirmatrelvir/Ritonavir bestimmt. Für Sotrovimab wurde für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit einer COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen, für die ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht und bei denen die Infektion mit einer Virusvariante erfolgt, gegenüber der Sotrovimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt. Die Virusvarianten, gegenüber denen Sotrovimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist, kursieren derzeit nicht mehr. Für Sotrovimab konnte gegenüber den derzeit dominierenden Omikron-Varianten nur eine deutlich reduzierte Wirksamkeit anhand von in vitro Neutralisationstests nachgewiesen werden. Folglich hat der G-BA für Patientinnen und Patienten mit COVID-19 durch eine Infektion mit einer Virusvariante, gegenüber der Sotrovimab eine deutlich reduzierte oder keine ausreichende Wirksamkeit aufweist, keinen Zusatznutzen feststellen können. Daher wird Sotrovimab zum jetzigen Zeitpunkt nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für Nirmatrelvir/Ritonavir bestimmt.</p> <p>Seit kurzer Zeit sind darüber hinaus die Wirkstoffe Regdanvimab (in Deutschland derzeit nicht verfügbar) und Tixagevimab/Cilgavimab zur Behandlung von COVID-19-Patienten, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>schweren Verlauf von COVID-19 besteht, zugelassen. Der Wirkstoff Molnupiravir ist noch nicht in der EU zugelassen, kann aber aufgrund der Allgemeinverfügung des Bundesministeriums für Gesundheit vom 25. März 2022 zum Bezug und zur Anwendung monoklonaler Antikörper und zum Bezug und zur Abgabe antiviraler, oral einzunehmender Arzneimittel gegen COVID-19 zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keinen zusätzlichen Sauerstoff benötigen und ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines schweren COVID-19-Verlaufs angewendet werden.</p> <p>Die klinische Bedeutung dieser Therapieoptionen ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht beurteilbar. Auch wird den antiviralen Substanzen in den Leitlinien derzeit lediglich eine schwache bzw. offene Empfehlung für spezielle Risikogruppen ausgesprochen. Aufgrund der begrenzten Erfahrung mit diesen Wirkstoffen in der Versorgung stellen diese Wirkstoffe zum jetzigen Zeitpunkt keinen Bestandteil der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.</p> <p>Im weiteren Verlauf der Erkrankung kann es zu einer Verschlechterung der Symptome kommen, sodass eine Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 angezeigt sein kann. Diese Therapiesituation wird für den Behandlungsbeginn mit Nirmatrelvir/Ritonavir nicht mehr vom vorliegenden Anwendungsgebiet adressiert. In diesen Fällen kann, insbesondere bei einer schweren</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Organbeteiligung (Lunge, Niere), auch eine intensivmedizinische Intervention notwendig sein. Für Erwachsene mit schwereren Verläufen, die einer Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 bedürfen, können supportive Maßnahmen unter anderem die frühzeitige Sauerstoffgabe oder bei schwerer respiratorischer Beeinträchtigung auch die mechanische Beatmung sowie in Abhängigkeit der Vor- und Begleiterkrankungen eine Thromboseprophylaxe bzw. therapeutische Antikoagulation und eine bilanzierte Flüssigkeitstherapie beinhalten. Eine Prävention von Sekundärinfektionen sowie eine leitliniengerechte Sepsistherapie sollte gegeben sein.</p> <p>Entsprechend der S3-Leitlinie zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19 soll eine Therapie mit Dexamethason bei Patienten mit Low-Flow/High-Flow-Sauerstofftherapie oder nicht-invasiver/invasiver Beatmung erfolgen. Da dies spätere Therapiesituationen betrifft, ist es von der für das vorliegende Anwendungsgebiet hergeleiteten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht umfasst.</p> <p>In der Gesamtschau der Evidenz und der klinischen Praxis erachtet der G-BA zum aktuellen Zeitpunkt für die zu bewertende Patientenpopulation eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie für Nirmatrelvir/Ritonavir. Als Therapie nach ärztlicher Maßgabe wird die Therapie verstanden, die eine</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>bestmögliche, patientenindividuell optimierte, Behandlung von COVID-19 gewährleistet. In der Therapie nach ärztlicher Maßgabe von nicht-hospitalisierten Patienten sind in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere, sofern angezeigt, primär symptomatische medikamentöse Therapien (z.B. Analgetika, Antipyretika, Thromboseprophylaxe) zu berücksichtigen. Bei einem Fortschreiten der Krankheit und Hospitalisierung der Patienten sind sowohl im Interventionsarm, als auch im Kontrollarm weitere, sowohl medikamentöse (z.B. Dexamethason; Antikoagulation/Thromboseprophylaxe, Antibiotika), wie auch nicht-medikamentöse Therapien (z.B. Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) zu berücksichtigen.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p> <p>Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.</p>
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. I.15–I.19, I.22–I.24</p>	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) wurde die Studie EPIC-HR vorgelegt.</p>	<p>EPIC-HR</p> <p>Bei der Studie EPIC-HR handelt es sich um eine placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Studie zur ambulanten Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir bei</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU Modul 4A S. 82–94, 384–401	<p>Studiendesign und Endpunkte</p> <p><u>Studiendesign</u></p> <ul style="list-style-type: none"> doppelblinde, multizentrische, randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich von Nirmatrelvir/Ritonavir mit Placebo im Verhältnis 1:1 <p><u>Studiendauer</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Screening 48 Stunden, Behandlung 5–6 Tage, Beobachtung 24 Wochen <p><u>Studienpopulation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> randomisierte Patienten: n = 2246 RKI-mITT2-Population (Ausschluss von Patienten mit einem BMI von 25–29 kg/m² als einzigem Risikofaktor): n = 1908 <p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Symptome von COVID-19 und RT-PCR bestätigte SARS-CoV-2-Infektion ≤ 5 Tage vor Randomisierung ≥ 1 Risikofaktor für einen schweren Verlauf (Alter ≥ 60 Jahre; BMI > 25 kg/m², derzeitiges Rauchen, immunsuppressive Erkrankung oder Therapie, chronische pulmonale, renale oder kardiovaskuläre Erkrankung, Hypertonus, Diabetes mellitus, aktive Krebserkrankung) Sauerstoffsättigung ≥ 92 % bei Raumluft 	<p>erwachsenen Patientinnen und Patienten in der Frühphase von COVID-19, bei denen ≥ 1 Risikofaktor für einen schweren Verlauf von COVID-19 vorlag. In die Studie wurden symptomatische Patientinnen und Patienten mit bestätigter SARS-CoV-2-Infektion eingeschlossen, die mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR)-Test ≤ 5 Tage vor Randomisierung nachgewiesen wurde. Aus dem Bewertungsbericht der europäischen Arzneimittel-Agentur geht hervor, dass 99% der Patientinnen und Patienten mit der Delta-Variante infiziert waren. In der Studie wurde ausschließlich die ambulante Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir untersucht. Zudem wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten ohne Impfschutz gegen SARS-CoV-2 betrachtet.</p> <p>In der Studie EPIC-HR waren zudem nur wenige Patientinnen und Patienten mit komplexen Risikofaktoren eingeschlossen. Darüber hinaus waren Patientinnen und Patienten mit einer früheren, molekular diagnostisch bestätigten SARS-CoV-2 Infektion von der Studie EPIC-HR ausgeschlossen. Jedoch wies etwa die Hälfte der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten trotz dieser Einschränkungen gemäß Einschlusskriterien einen positiven Serostatus zu Studienbeginn auf.</p> <p>Insgesamt wurden in der Studie 2246 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 der Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir oder Placebo zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region und nach Behandlung oder geplanter Behandlung mit monoklonalen Antikörpern gegen COVID-19.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Ausschlusskriterien (Auswahl)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zustand nach Impfung gegen SARS-CoV-2 oder Zustand nach Infektion mit SARS-CoV-2 • absehbar notwendige Hospitalisierung innerhalb von 48 Stunden nach Randomisierung • mäßige bis schwere Niereninsuffizienz (eGFR < 45 ml/min/1,73 m²) • aktive Lebererkrankung (AST oder ALT Level ≥ 2,5 X ULN, Gesamtbilirubin ≥ 2 X ULN) <p><u>Dosierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nirmatrelvir 300 mg/Ritonavir 100mg oder Placebo alle 12 Stunden für 5 Tage oral als Tablette <p><u>Begleittherapie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zusätzliche Standardtherapie gemäß lokalen Richtlinien • nicht erlaubt: COVID-19-Rekonvaleszentenplasma, starke CYP3A4-Induktoren und Medikamente mit starker CYP3A-abhängiger Clearance <p><u>Primärer Endpunkt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • kombinierter Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod jeglicher Ursache bis Tag 28 	<p>Der primäre Endpunkt der Studie war der kombinierte Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod jeglicher Ursache bis Tag 28. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren die Gesamtmortalität, Endpunkte zur Morbidität sowie unerwünschte Ereignisse (UEs). Die Nachbeobachtung betrug gemäß Studienplanung endpunktspezifisch bis zu 24 Wochen.</p> <p><i>Relevante Teilpopulation</i></p> <p>In die Studie EPIC-HR wurden Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Risikofaktor für einen schweren COVID-19-Verlauf eingeschlossen. Die in den Einschlusskriterien definierten Risikofaktoren entsprachen jedoch nicht vollumfänglich den vom Robert Koch-Institut (RKI) definierten Risikofaktoren. Das RKI sieht ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf erst ab einem Body Mass Index (BMI) von > 30. Hiervon ausgehend bildete der pharmazeutische Unternehmer für die vorliegende Nutzenbewertung die RKI modifizierte Intention-to-Treat-2-(RKI-mITT2)-Population, die ein BMI von ≥ 30 als Risikofaktor definiert. Patientinnen und Patienten dieser Teilpopulation mussten mindestens 1 spezifische Vorerkrankung (z. B. immunsuppressive Erkrankung oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen) oder die Einnahme von immunschwächenden Medikamenten oder ein Alter von ≥ 60 Jahre oder ein BMI von ≥ 30 aufweisen oder Rauchen. Die relevante Teilpopulation umfasste 1908 Patientinnen und Patienten.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
	<p><u>Patientencharakteristika</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung wird durch das IQWiG eine Teilpopulation der Studie EPIC-HR herangezogen (RKI-mITT2-Population), die sich von der Gesamtpopulation durch den Ausschluss von Patienten mit einem BMI von 25–29 kg/m² als einzigem Risikofaktor unterscheidet. In der RKI-mITT2-Population sind die häufigsten Risikofaktoren Nikotinkonsum (46 %), BMI ≥ 30 kg/m² (43 %), Hypertonus (39 %) und Alter ≥ 60 Jahre (26 %). Es ist unklar, weshalb das IQWiG nicht auch bezüglich der Altersgrenze die restriktivere Definition des RKI übernimmt, nach welcher erst Personen ab 65 Jahren als Risikogruppe gelten (8). Die Patientencharakteristika der RKI-mITT2-Population sind zwischen den Armen ausgeglichen (Tabelle 2). Männer und Frauen wurden zu gleichen Teilen eingeschlossen. Die Patienten waren im Mittel 48 Jahre alt. 34 % der Patienten kamen aus Europa und 41 % aus den USA.</p> <p>Tabelle 2: Patientencharakteristika Studie EPIC-HR (RKI-mITT2-Population)</p> <table border="1" data-bbox="327 1077 1205 1375"> <thead> <tr> <th></th> <th>Nirmatrelvir/Ritonavir (n = 944)</th> <th>Placebo (n = 964)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alter, MW</td> <td>47 Jahre</td> <td>48 Jahre</td> </tr> <tr> <td>Alter ≥ 60 Jahre</td> <td>24 %</td> <td>27 %</td> </tr> <tr> <td>Alter ≥ 65 Jahre</td> <td>15 %</td> <td>15 %</td> </tr> <tr> <td>Männer</td> <td>50 %</td> <td>53 %</td> </tr> <tr> <td>Symptombdauer ≤ 3 Tage</td> <td>67 %</td> <td>66 %</td> </tr> <tr> <td>positive Serologie</td> <td>52 %</td> <td>51 %</td> </tr> </tbody> </table>		Nirmatrelvir/Ritonavir (n = 944)	Placebo (n = 964)	Alter, MW	47 Jahre	48 Jahre	Alter ≥ 60 Jahre	24 %	27 %	Alter ≥ 65 Jahre	15 %	15 %	Männer	50 %	53 %	Symptombdauer ≤ 3 Tage	67 %	66 %	positive Serologie	52 %	51 %	
	Nirmatrelvir/Ritonavir (n = 944)	Placebo (n = 964)																					
Alter, MW	47 Jahre	48 Jahre																					
Alter ≥ 60 Jahre	24 %	27 %																					
Alter ≥ 65 Jahre	15 %	15 %																					
Männer	50 %	53 %																					
Symptombdauer ≤ 3 Tage	67 %	66 %																					
positive Serologie	52 %	51 %																					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<table border="1" data-bbox="331 395 1205 467"> <tr> <td data-bbox="331 395 734 427">COVID-19 mAb</td> <td data-bbox="734 395 1039 427">6 %</td> <td data-bbox="1039 395 1205 427">6 %</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="331 427 1205 467">COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; mAb: monoklonaler Antikörper; MW: Mittelwert</td> </tr> </table> <p data-bbox="331 485 1205 943">Eine Studienteilnahme war nicht möglich, wenn die Patienten gegen SARS-CoV-2 geimpft oder bereits zu einem früheren Zeitpunkt mit SARS-CoV-2 infiziert waren. Trotz dieser Ausschlusskriterien wiesen die Hälfte der Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung einen positiven Antikörpertiter auf. Eine Differenzierung zwischen IgG- und IgM-Antikörpern erfolgte nicht. Es ist unklar, ob der Antikörpernachweis auf einer früheren, nicht diagnostizierten SARS-CoV-2-Infektion beruhte oder Ausdruck einer aktuellen Immunreaktion gegen SARS-CoV-2 war. Laut aktuellem Forschungsstand findet eine Serokonversion nur selten in Woche 1 bis 2 nach Symptombeginn statt (9). Es ist deshalb davon auszugehen, dass ein relevanter Anteil der Patienten vor Studieneinschluss unbemerkt von COVID-19 genesen war.</p>	COVID-19 mAb	6 %	6 %	COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; mAb: monoklonaler Antikörper; MW: Mittelwert			
COVID-19 mAb	6 %	6 %						
COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; mAb: monoklonaler Antikörper; MW: Mittelwert								
<p data-bbox="163 975 275 1078">IQWiG Dossier- bewertung S. I.19–I.27</p> <p data-bbox="163 1098 275 1177">Dossier pU Modul 4A S. 93–94</p>	<p data-bbox="331 975 896 1007"><u>Eignung der Studien zur Nutzenbewertung</u></p> <p data-bbox="331 1026 835 1058">Umsetzung der ZVT und Studiendauer</p> <p data-bbox="331 1077 1205 1394">Das Studienprotokoll von EPIC-HR erlaubte jede COVID-19-Therapie gemäß lokalen Standards mit Ausnahme von Rekonvaleszentenplasma. Dieser Ausschluss erscheint unproblematisch, da sich die aktuelle S3-Leitlinie mit einer starken Empfehlung gegen Rekonvaleszentenplasma ausspricht (2). Eine spezifische COVID-19-Therapie mit monoklonalen Antikörpern erfolgte in beiden Armen bei 6 % der Patienten. Es ist unklar, welche monoklonalen Antikörper verabreicht wurden. Im Studienverlauf erhielten im Placeboarm mehr Patienten</p>	<p data-bbox="1234 975 1881 1007"><i>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</i></p> <p data-bbox="1234 1026 2060 1382">In der Studie EPIC-HR kamen zugelassene oder sich in Prüfung befindliche antivirale Wirkstoffe und monoklonale Antikörper gegen SARS-COV-2 nicht oder nur in geringem Umfang zum Einsatz. Als Begleittherapien zur Behandlung von COVID-19 wurden in der Studie EPIC-HR insbesondere entzündungs- und schmerzhemmende Wirkstoffe verabreicht. Die Begleitbehandlung mit entzündungs- und schmerzhemmenden Wirkstoffen in der Studie EPIC-HR stellt trotz der zunehmenden Verfügbarkeit und Anwendung von Virostatika und monoklonalen Antikörpern aus Sicht des G-BA zum jetzigen</p>						

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dexamethason oder eine Sauerstofftherapie als unter Nirmatrelvir/Ritonavir (Dexamethason: 5,3 % vs. 2,1 %, Sauerstoff: 4,8 % vs. 0,9 %). Sowohl Dexamethason als auch Sauerstoff sind nur bei einem schwereren Erkrankungsverlauf indiziert. Die seltenere Gabe im Interventionsarm ist vereinbar mit der geringeren COVID-19-bedingten Hospitalisierungsrate unter Nirmatrelvir/Ritonavir (siehe unten). Es liegen nur spärliche Angaben zur symptomatischen Begleittherapie vor. In beiden Armen erhielten im Studienverlauf etwa die Hälfte der Patienten NSAR (Acetylsalicylsäure, Paracetamol, Ibuprofen). Eine Thrombembolieprophylaxe mit Enoxaparin-Natrium erfolgte selten (2 % unter Nirmatrelvir/Ritonavir, 3 % unter Placebo). Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass insgesamt von einer ausreichenden Umsetzung der ZVT ausgegangen werden kann. Auch die Studiendauer ist aus Sicht der AkdÄ für die vorliegende Fragestellung ausreichend.</p> <p>Repräsentativität der Studienpopulation</p> <p>Zum Zeitpunkt der Studiendurchführung von EPIC-HR (Juli bis Dezember 2021) war die Delta-Variante vorherrschend (Nachweis der Delta-Variante bei 99 % der Patienten) (10). In-vitro-Untersuchungen zeigen eine vergleichbare antivirale Aktivität von Nirmatrelvir/Ritonavir gegenüber den aktuell dominierenden Omikron-Varianten (11). Allerdings führt die Omikron-Variante zu leichteren Krankheitsverläufen als die Delta-Variante: Sie geht mit einem geringeren Hospitalisierungsrisiko einher und auch das Risiko, an COVID-19 zu versterben, ist deutlich geringer(12). Das Ausgangsrisiko für schwere COVID-19-Verläufe war deshalb in der</p>	<p>Zeitpunkt insgesamt eine hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet dar.</p> <p><i>Übertragbarkeit auf die aktuelle Situation der Pandemie in Deutschland</i></p> <p>Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Impfung gegen SARS-CoV-2 waren aus der Studie EPIC-HR ausgeschlossen. Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung weist dagegen ein großer Anteil der Bevölkerung bereits eine ausreichende Immunisierung durch adäquaten Impfschutz und/oder ggf. vorangegangener Virusexposition auf. Durch die Immunisierung reduziert sich das Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung deutlich. Ein hoher Anteil der Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf hatten, ist daher durch die Immunisierung nicht mehr in die Gruppe der Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko einzuordnen. Hiervon ausgenommen sind jedoch insbesondere Patientinnen und Patienten mit immunsuppressiver Therapie (z.B. Immunsuppression nach Organtransplantation, Chemotherapie), einer immunsupprimierenden Erkrankung oder sehr hohem Lebensalter, bei denen trotz einer Immunisierung ggf. kein ausreichender Immunschutz aufgebaut werden kann, so dass unabhängig vom Impfschutz weiterhin ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf besteht. Darüber hinaus zählen hierzu Patientinnen und Patienten, die mindestens einen präexistierenden Risikofaktor für eine Krankheitsprogression hin</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studienpopulation von EPIC-HR höher als in der aktuellen Versorgungssituation.</p> <p>Laut Zwischenergebnissen der Studie CORONA-Monitoring bestand in Deutschland zum Jahreswechsel 2021/22 bei 92 % der Erwachsenen ein positiver Serostatus (13). Es ist davon auszugehen, dass die Anzahl seropositiver Personen durch Infektionen und Impfungen seitdem weiter angestiegen ist. Der Anteil von Patienten mit positiver Serologie war in der Studie EPIC-HR somit deutlich niedriger als in der jetzigen Bevölkerung in Deutschland (52 % vs. > 92 %). Zudem waren die seropositiven Studienpatienten in EPIC-HR ausschließlich asymptomatisch genesen, während die Immunität bei Erwachsenen gegenwärtig sowohl auf durchgemachten Infektionen als auch auf Impfungen beruht (2-fach-Impfung bei 85 % und 3-fach-Impfung bei 72 % der erwachsenen Bevölkerung) (14). Die höhere Immunität der Bevölkerung führt – ebenso wie die neuen SARS-CoV-2-Varianten – zu einem geringeren Risiko für schwere COVID-19-Verläufe als in der Studienpopulation von EPIC-HR.</p> <p>Laut RKI besteht ein „stark erhöhtes Risiko“ für schwere COVID-19-Verläufe bei Personen mit einem Alter ≥ 65 Jahren, Diabetes mellitus, chronischen Nierenbeschwerden und Adipositas mit BMI ≥ 40 kg/m² (8). Diese Patientengruppen wurden in der Studie EPIC-HR wenig (15 % mit Alter ≥ 65 Jahren, 14 % mit Diabetes mellitus) oder nahezu überhaupt nicht (1 % mit chronischen Nierenerkrankungen) untersucht. Daten zu Patienten mit einem BMI ≥ 40 kg/m² liegen nicht vor. Aus Sicht der AkdÄ stellen zudem Patienten mit immunsuppressiven Erkrankungen oder</p>	<p>zur Hospitalisierung aufweisen oder ≥ 60 Jahre alt sind und sich bislang nicht haben impfen lassen. Insgesamt wird daher die Patientenpopulation unabhängig vom Impfstatus als Ganzes betrachtet.</p> <p>Des Weiteren wurde bei den untersuchten Studienteilnehmern und Studienteilnehmerinnen in Übereinstimmung mit dem Infektionsgeschehen zum Durchführungszeitraum der Studie die Omikron-Virusvarianten, bei denen das Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung und die beobachtete Zahl der Hospitalisierungen deutlich geringer ist, nicht nachgewiesen.</p> <p>Trotz der hier beschriebenen großen Unsicherheiten ist die Übertragung der Ergebnisse von den in der Studie EPIC-HR eingeschlossenen ungeimpften Patientinnen und Patienten auf Patientengruppen, die trotz Impfung keine vollständige Immunisierung erreichen oder bei denen trotz Immunkompetenz und vollständiger Impfung komplexe Risikofaktoren vorliegen, grundsätzlich möglich.</p> <p>Daher wird die vorliegende Studie für die Bewertung des Zusatznutzens bei Patientinnen und Patienten, die noch keine Impfung gegen SARS-CoV-2 erhalten haben oder bei denen keine vollständige Immunisierung gegen SARS-CoV-2 vorliegt, bzw. bei denen trotz Immunkompetenz und vollständiger Impfung aufgrund komplexer Risikofaktoren weiterhin ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	immunsuppressiven Therapien eine besonders relevante Zielgruppe für Nirmatrelvir/Ritonavir dar. Auch diese Patienten sind in der Studie EPIC-HR nicht ausreichend repräsentiert (1 % der eingeschlossenen Patienten).	
IQWiG Dossier- bewertung S. I.28–I.38 Dossier pU Modul 4A S. 97–336	<p><u>Endpunkte</u> (Nirmatrelvir/Ritonavir vs. Placebo)</p> <p>RKI-mITT2-Population</p> <p><u>Gesamtmortalität (Woche 24)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RKI-mITT2-Population: 0 % vs. 1,6 %; relatives Risiko (RR) 0,03 (95 % Konfidenzintervall [CI] 0,00–0,55)); p = 0,017 <p><u>Schwere COVID-19 (COVID-19-bedingte Hospitalisierungen)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1,1 % vs. 6,2 %; RR 0,17 (95 % CI 0,09–0,33); p < 0,001 <p><u>Bedarf intensivmedizinischer Betreuung aufgrund jeglicher Ursache</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 0 % vs. 0,9 %; RR 0,05 (95 % CI 0,00–0,92); p = 0,044 <p><u>COVID-19-Symptome (Woche 24)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 3,9 % vs. 3,5 %; RR 1,11 (95 % CI 0,70–1,76); p = 0,651 <p><u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1,8 % vs. 6,8 %; HR 0,26 (95 % CI 0,15–0,44); p < 0,001 <p><u>Unerwünschte Ereignisse (UE), die zum Therapieabbruch führten</u></p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • 1,8 % vs. 4,3 %; HR 0,42 (95 % CI 0,24–0,74); p = 0,003 <p>Subgruppenanalysen</p> <p><u>Gesamtmortalität (Woche 24)</u></p> <p><i>Baseline-Serologie (p für Interaktion: 0,554)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • positive Serologie: 0 % vs. 0,6 %; RR 0,14 (0,01–2,76); p = 0,198 • negative Serologie: 0 % vs. 2,6 %; RR 0,04 (0,00–0,70); p = 0,027 <p><i>Hypertonie (p für Interaktion: 0,436)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • mit Hypertonie: 0 % vs. 3,5 %; RR 0,04 (0,00–0,65); p = 0,024 • ohne Hypertonie: 0 % vs. 0,3 %; RR 0,20 (0,01–4,19); p = 0,301 <p><i>Alter (p für Interaktion: nicht angegeben)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter < 65 Jahre: 0 % vs. 0,7 %; RR nicht angegeben • Alter ≥ 65 Jahre: 0 % vs. 6,1 %; RR nicht angegeben <p><u>Schwere COVID-19 (COVID-19-bedingte Hospitalisierungen)</u></p> <p><i>Baseline-Serologie (p für Interaktion: nicht angegeben)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • positive Serologie: 0,4 % vs. 1,6 %; RR 0,25 (0,05–1,19); p = 0,081 • negative Serologie: 1,8 % vs. 11,4 %; RR nicht angegeben <p><i>Hypertonie (p für Interaktion: 0,234)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • mit Hypertonie: 1,4 % vs. 11,2 %; RR 0,12 (0,05–0,31); p < 0,001 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • ohne Hypertonie: 0,9 % vs. 3,1 %; RR 0,28 (0,10–0,75); p = 0,011 <p><i>Alter (p für Interaktion: nicht angegeben)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter < 65 Jahre: 1,1 % vs. 5,0 %; RR nicht angegeben • Alter ≥ 65 Jahre: 0,7 % vs. 12,8 %; RR 0,05 (0,01–0,41); p = 0,005 <p><u>Bewertung von Effektivität und Sicherheit</u></p> <p>In der RKI-mITT2-Population der Studie EPIC-HR wurde die Sterblichkeit unter Nirmatrelvir/Ritonavir signifikant um absolut 1,6 % gesenkt. „Schwere COVID-19“ wurde durch den pU operationalisiert als Hospitalisierung aufgrund von COVID-19. Unter Nirmatrelvir/Ritonavir wurden signifikant seltener Patienten aufgrund von COVID-19 stationär aufgenommen (absolute Risikoreduktion von 5,1 %). In den vorliegenden Unterlagen werden keine Kriterien angegeben, die – in Abgrenzung zu einer Hospitalisierung mit COVID-19 – für eine COVID-19-bedingte Hospitalisierung erfüllt sein müssen. Ergänzende Angaben zur Hospitalisierungsrate jeglicher Ursache wären wünschenswert gewesen. Der insgesamt geringere Bedarf an intensivmedizinischer Betreuung spricht jedoch dafür, dass unter Nirmatrelvir/Ritonavir auch die Rate an Gesamthospitalisierungen reduziert wurde.</p> <p>Wie oben dargelegt, besteht aktuell aufgrund des Vorherrschens von Omikron-Varianten und des hohen Anteils (mehrfach) Immunisierter ein durchschnittlich geringeres Risiko für schwere COVID-19-Verläufe als unter den Studienbedingungen von EPIC-HR. Bei insgesamt niedrigerem Ausgangsrisiko ist deshalb von einer</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>geringeren absoluten Risikoreduktion (ARR) durch Nirmatrelvir/Ritonavir auszugehen als in der Studie EPIC-HR gezeigt. Bereits eine alleinige, asymptomatische Infektion verringerte in Subgruppenanalysen der Studie EPIC-HR den Effekt von Nirmatrelvir/Ritonavir auf die Sterblichkeit und auf COVID-19-bedingte Hospitalisierungen deutlich: Bei seropositiven Patienten wurde lediglich eine nicht signifikante ARR von 0,6 % bezüglich der Sterblichkeit (vs. 2,6 % bei seronegativen Patienten) und eine ebenfalls nicht signifikante ARR von 1,2 % bezüglich COVID-19-bedingter Hospitalisierungen (vs. 9,6 % bei seronegativen Patienten) erreicht.</p> <p>Die absolut größten Effekte von Nirmatrelvir/Ritonavir zeigten sich bei Patienten ≥ 65 Jahren. Auch das Vorliegen einer Hypertonie scheint klinisch relevant die Effektstärke von Nirmatrelvir/Ritonavir zu beeinflussen. Für Patienten mit Immunsuppression, chronischen Nierenerkrankungen und einem BMI ≥ 40 kg/m² liegen keine bzw. keine aussagekräftigen Daten aus der Studie EPIC-HR vor. Von besonderem klinischem Interesse wären darüber hinaus Angaben zur Effektivität von Nirmatrelvir/Ritonavir bei älteren Patienten mit vorbestehender Immunität gewesen.</p> <p>Der pU untersucht als spezifische UE „Herzrhythmusstörungen“ sowie „arrhythmiebezogene Untersuchungen, Anzeichen und Symptome“. Diese traten sehr selten und nicht gehäuft unter Nirmatrelvir/Ritonavir auf. Die häufigsten UE unter Nirmatrelvir/Ritonavir waren Störungen des Geruchs- und Geschmackssinnes (6 %) sowie Durchfall (3 %). Hypertonus und Muskelschmerzen traten selten (< 1 %), aber numerisch häufiger</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>unter Nirmatrelvir/Ritonavir auf. Alle genannten UE sind bekannte Risiken von Ritonavir (15).</p> <p>Die Gesamtrate der UE wird wesentlich von erkrankungsbezogenen Ereignissen beeinflusst. In einer Sensitivitätsanalyse schloss der pU zwar „progressionsbezogene Ereignisse“ aus, die getroffene Auswahl wird jedoch nicht erläutert. Die AkdÄ stimmt dem IQWiG deshalb zu, dass die Angaben des pU zu den UE nicht verwertbar sind. Die geringe SUE-Rate unter Nirmatrelvir/Ritonavir und die im Vergleich zu Placebo niedrige Abbruchquote sprechen jedoch gegen ein relevantes Schadensignal unter Studienbedingungen. Aus Sicht der AkdÄ sollte aufgrund des hohen Interaktionspotenzials mithilfe versorgungsnaher Daten überprüft werden, ob bei multimorbiden Patienten im Versorgungsalltag höhere SUE-Raten auftreten.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. I.39–I.42</p>	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Das IQWiG sieht aufgrund der gezeigten Mortalitätsreduktion und dem geringeren Risiko für COVID-19-bedingte Hospitalisierungen einen erheblichen Zusatznutzen von Nirmatrelvir/Ritonavir, beschränkt diesen jedoch auf zwei Patientengruppen: 1. Patienten ohne vollständige Immunisierung gegen COVID-19 (unzureichende Anzahl von Impfungen oder relevantes Risiko für ein unzureichendes Impfansprechen), 2. Patienten mit vollständiger Immunisierung und Immunkompetenz, aber komplexen Risikofaktoren. Nach Einschätzung des IQWiG reduziert der Evidenztransfer von der Studienpopulation zu den versorgungsrelevanten Zielgruppen die Aussagesicherheit der</p>	<p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung liegt die doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie EPIC-HR vor, in der Nirmatrelvir/Ritonavir gegenüber Placebo bei nicht hospitalisierten Patientinnen und Patienten in der Frühphase von COVID-19, ohne notwendige zusätzliche Sauerstoffzufuhr und mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf, verglichen wurde. In der Kategorie Mortalität zeigt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Nirmatrelvir/Ritonavir.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studie EPIC-HR, sodass laut IQWiG lediglich ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen besteht.</p> <p>Die Anwendung von Nirmatrelvir/Ritonavir ist entsprechend der Zulassung auf Patienten mit einem „erhöhten Risiko“ für schwere COVID-19-Verläufe beschränkt. Es ist anzunehmen, dass Patienten mit Risikofaktoren gemäß RKI-Definition (8) weiterhin ein relativ erhöhtes Risiko im Vergleich zur Gesamtbevölkerung haben. Das absolute Risiko für schwere COVID-19-Verläufe ist jedoch bei einer Infektion mit der dominierenden Omikron-Variante und einer Immunisierung durch Impfung und/oder Genesung deutlich niedriger als zu Beginn der Pandemie.</p> <p>Zielpopulation von Nirmatrelvir/Ritonavir sind aus Sicht der AkdÄ diejenigen Patienten, die in der gegenwärtigen Versorgungssituation weiterhin ein klinisch relevant erhöhtes absolutes Risiko für schwere COVID-19-Verläufe aufweisen („Hochrisikogruppe“). Neben der vom IQWiG definierten Hauptzielgruppe (nicht oder unvollständig immunisierte Patienten mit Risikofaktoren) gehören auch bestimmte Kollektive vollständig geimpfter, immunkompetenter Patienten zur Hochrisikogruppe. Das IQWiG lässt offen, bei welchen „komplexen Risikofaktoren“ trotz vollständiger Immunisierung ein hohes Risiko für schwere COVID-19-Verläufe besteht. Auch aus Sicht der AkdÄ ist unklar, in welchem Maße die Risikofaktoren, die durch das RKI ursprünglich für Ungeimpfte während der Delta-Welle ermittelt wurden, bei vollständig Geimpften das Risiko für schwere COVID-19-Verläufe bei einer Infektion mit der Omikron-Variante bestimmen.</p>	<p>In der Kategorie Morbidität zeigen sich für die Endpunkte „schwere COVID-19“, „Bedarf intensiv-medizinischer Betreuung aufgrund jeglicher Ursache“ und „Linderung von COVID-19-Symptomen bis Tag 28“ statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir im Vergleich zum Kontrollarm. Für den weiteren Endpunkt der Kategorie Morbidität „COVID-19-Symptome zu Woche 24“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Morbiditätseindpunkte „Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-COVID-19)“ und „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ liegen keine verwertbaren Daten vor.</p> <p>Endpunkte für die Kategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie nicht erhoben. Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen liegen keine verwertbaren Daten vor. Basierend auf den Ergebnissen zu häufigen SUEs, schweren SUEs und Abbrüchen wegen UEs werden jedoch keine negativen Effekte von Nirmatrelvir/Ritonavir in einem Ausmaß erwartet, welche den Zusatznutzen von Nirmatrelvir/Ritonavir infrage stellen können. Zusammenfassend zeigen sich positive Effekte in den Kategorien Mortalität und Morbidität, denen keine negativen Effekte entgegenstehen.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse auf Basis der positiven Effekte in den Endpunkten „Gesamtmortalität“, „schwere COVID-19“, „Bedarf intensiv-medizinischer Betreuung aufgrund jeglicher Ursache“ und „Linderung von COVID-19-Symptomen bis</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zielpopulation in der Versorgung ist somit eine heterogene, schwer abgrenzbare Hochrisikogruppe, die sich durch ihre Immunität und die Infektion mit der Omikron-Variante wesentlich von der Studienpopulation unterscheidet. Aus Sicht der AkdÄ schränkt der Evidenztransfer von der Studienpopulation auf diese Zielgruppe nicht nur die Aussagesicherheit ein, sondern beeinflusst auch in einem schlecht abschätzbaren Ausmaß die zu erwartende Effektstärke. Subgruppenanalysen legen nahe, dass der Zusatznutzen für bestimmte Patientenkollektive ein erhebliches Ausmaß erreicht, während zugleich für andere Patientengruppen der Zusatznutzen nur gering ist oder vollständig fehlt. Es könnte hilfreich sein, für die seropositiven und seronegativen Kollektive von EPIC-HR separat zu untersuchen, welche Faktoren das Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf relevant beeinflussen. Auf Basis der vorliegenden Studiendaten aus EPIC-HR kann nach Einschätzung der AkdÄ der Zusatznutzen von Nirmatrelvir/Ritonavir nicht quantifiziert werden.</p>	<p>Tag 28“ wird ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der Therapie nach ärztlicher Maßgabe abgeleitet.</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der randomisierten, doppelblinden Studie EPIC-HR. Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotential wird für die Ergebnisse zu allen verwertbaren Endpunkten außer dem Endpunkt „Linderung von COVID-19-Symptomen bis Tag 28“ als niedrig eingestuft.</p> <p>Ungeachtet dessen verbleiben Unsicherheiten hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Die Übertragung der Ergebnisse von den in der Studie EPIC-HR eingeschlossenen ungeimpften Patientinnen und Patienten auf Patientengruppen, die trotz Impfung keine vollständige Immunisierung erreichen oder bei denen trotz Immunkompetenz und vollständiger Impfung komplexe Risikofaktoren vorliegen, ist grundsätzlich möglich. Es bleibt jedoch unklar, ob die beobachteten Effekte der ungeimpften Patientinnen und Patienten uneingeschränkt auf diese Patientengruppen übertragbar sind. Ferner bestehen Unsicherheiten bezüglich der Übertragbarkeit auf den aktuellen Versorgungskontext hinsichtlich der Virusvarianten in Bezug auf die Krankheitsverläufe, da die derzeit zirkulierende Variante</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Omikron ist, während in der Studie die weit überwiegende Anzahl an Patientinnen und Patienten mit der Delta Variante infiziert waren.</p> <p>Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse für die vorliegende Fragestellung ist daher insgesamt reduziert. Insgesamt verbleiben daher relevante Unsicherheiten hinsichtlich der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext, die in der Gesamtschau für die Aussagesicherheit die Ableitung eines Anhaltspunkts für einen Zusatznutzen rechtfertigen.</p>
	<p>Fazit</p> <p>Die AkdÄ sieht einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Nirmatrelvir/Ritonavir bei Erwachsenen mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.</p>	

Literaturverzeichnis

1. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html?nn=13490888 (Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19). Letzter Zugriff: 14. Oktober 2022.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): S3-Leitlinie Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/113-001LGI_S3_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2022-03.pdf (letzter Zugriff: 13. Oktober 2022). AWMF-Register-Nr. 113/00, Stand: Februar 2022.

3. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM): DEGAM Leitlinie: SARS-CoV-2/Covid-19-Informationen & Praxishilfen für niedergelassene Hausärztinnen und Hausärzte: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-054I_S2e_SARS-CoV-2-Covid-19-Informationen-Praxishilfen-Hausaerztinnen-Hausaerzte_2022-02_2.pdf (letzter Zugriff: 13. Oktober 2022). S2e-Leitlinie, AWMF-Register-Nr. 053-054, Version 22, Stand: Februar 2022.
4. Kaduszkiewicz H, Kochen MM, Kluge S et al.: Recommendations for the outpatient drug treatment of patients with COVID-19. Dtsch Arztebl Int 2022; 119: 342-349.
5. Robert Koch-Institut (RKI): Antivirale Therapie in der Frühphase einer SARS-CoV-2-Infektion bei Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf von COVID-19 (bei asymptomatischen Patienten oder Patienten mit milder COVID-19) Bewertung durch die Fachgruppe COVRIIN beim Robert Koch-Institut: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Antivirale_Therapie_Fruehphase.pdf?__blob=publicationFile (letzter Zugriff: 13. Oktober 2022). Berlin, Stand: 29. September 2022.
6. Robert Koch-Institut (RKI): Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht_2022-10-06.pdf?__blob=publicationFile (letzter Zugriff: 13. Oktober 2022). Berlin, Stand: 6. Oktober 2022.
7. Robert Koch-Institut (RKI): Möglicher Einsatz der neutralisierenden monoklonalen Antikörper in Abhängigkeit von der diagnostizierten SARS-CoV-2-Virusvariante: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Monoklonale_AK.pdf?__blob=publicationFile (letzter Zugriff: 13. Oktober 2022). Berlin, Stand: 23. Juni 2022.
8. Robert Koch-Institut (RKI): Journal of Health Monitoring: Bevölkerung mit einem erhöhten Risiko für schwere COVID-19-Verläufe in Deutschland. Auswertungen der Studie GEDA 2019/2020-EHIS (Gesundheitsberichterstattung des Bundes gemeinsam getragen von RKI und DESTATIS): https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsJ/JoHM_S2_2021_Risikogruppen_COVID_19.pdf?__blob=publicationFile (letzter Zugriff: 13. Oktober 2022). Berlin, Stand: Februar 2021.
9. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Vorl_Testung_nCoV.html?nn=13490888#doc13490982bodyText33 (Antikörpernachweise (Indirekter Nachweis einer Infektion)). Letzter Zugriff: 14. Oktober 2022.
10. European Medicines Agency (EMA): Paxlovid® – (1R,2S,5S)-N-((1S)-1-Cyano-2-((3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethyl)-3-((2S)-3,3-dimethyl-2-(2,2,2-trifluoroacetamido) butanoyl)-6,6-dimethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxamide (PF-07321332) / ritonavir: EPAR (Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/paxlovid-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 13. Oktober 2022). EMA/95110/2022-Rev, Procedure No. EMEA/H/C/005973/0000. Amsterdam, 27. Januar 2022.
11. Pfizer Pharma GmbH: Fachinformation "Paxlovid 150 mg + 100 mg Filmtabletten". Stand: Juli 2022.
12. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Risikobewertung.html (Risikobewertung zu COVID-19). Letzter Zugriff: 14. Oktober 2022.

13. Robert Koch-Institut (RKI): SARS-CoV-2-Seroprävalenz in der Allgemeinbevölkerung in Deutschland – Aktualisierung September 2022
https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/AK-Studien/Factsheet.pdf?__blob=publicationFile (letzter Zugriff: 13. Oktober 2022). Berlin, Stand: 7. September 2022.
14. Robert Koch-Institut (RKI): Monitoring des COVID-19-Impfgeschehens in Deutschland Monatsbericht des RKI vom 29.09.2022
https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/ImpfungenAZ/COVID-19/Monatsberichte/2022-09-29.pdf?__blob=publicationFile (letzter Zugriff: 13. Oktober 2022). Berlin, Stand: 29. September 2022.
15. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A et al.: Oral Nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with covid-19. N Engl J Med 2022; 386: 1397-1408.

5.8 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	25. Oktober 2022
Stellungnahme zu	Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid™)
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH Friesenweg 26 22763 Hamburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) möchte nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung zu der am 04.10.2022 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG, Bericht-Nr.:1429) zum Wirkstoff Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid™) nehmen.</p> <p>Nirmatrelvir/Ritonavir wird angewendet zur Behandlung einer Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln [1].</p> <p>AstraZeneca AB ist Zulassungsinhaber des Medikaments Evusheld® (Tixagevimab/Cilgavimab), das zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht [2] angewendet wird. Das Verfahren zur Nutzenbewertung von Tixagevimab/Cilgavimab hat am 15.10.2022 begonnen. Daher ist AstraZeneca direkt von dem Verfahren betroffen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.8/I.9	<p><u>I1 Kurzfassung der Nutzenbewertung - Einschränkung der Studienpopulation im Vergleich zur aktuellen Situation der Pandemie</u></p> <p>In seiner Nutzenbewertung merkt das IQWiG auf Seite I.8/I.9 an:</p> <p><i>„Wie bereits oben beschrieben waren Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Impfung gegen COVID-19 von der Studie EPIC-HR ausgeschlossen. Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung weist dagegen ein großer Anteil der Bevölkerung aufgrund von Impfungen und ggf. vorangegangener Virusexposition bereits eine vollständige Immunisierung entsprechend der Definition der Ständigen Impfkommision (STIKO) auf, wodurch sich das Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 reduziert. Dementsprechend sind diese Patientinnen und Patienten vom vorliegenden Anwendungsgebiet nicht umfasst, da kein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf der Erkrankung besteht.</i></p> <p>...</p> <p><i>Ein Evidenztransfer von den ungeimpften Patientinnen und Patienten in der Studie EPIC-HR auf Patientengruppen, die trotz</i></p>	<p><i>Übertragbarkeit auf die aktuelle Situation der Pandemie in Deutschland</i></p> <p>Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Impfung gegen SARS-CoV-2 waren aus der Studie EPIC-HR ausgeschlossen. Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung weist dagegen ein großer Anteil der Bevölkerung bereits eine ausreichende Immunisierung durch adäquaten Impfschutz und/oder ggf. vorangegangener Virusexposition auf. Durch die Immunisierung reduziert sich das Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung deutlich. Ein hoher Anteil der Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf hatten, ist daher durch die Immunisierung nicht mehr in die Gruppe der Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko einzuordnen. Hiervon ausgenommen sind jedoch insbesondere Patientinnen und Patienten mit immunsuppressiver Therapie (z.B. Immunsuppression nach Organtransplantation, Chemotherapie), einer immunsupprimierenden Erkrankung oder sehr hohem Lebensalter, bei denen trotz einer Immunisierung ggf. kein ausreichender Immunschutz aufgebaut werden kann, so dass unabhängig vom Impfschutz weiterhin ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf besteht. Darüber hinaus zählen hierzu</p>

<p><i>Impfung keine vollständige Immunisierung erreichen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf besteht, ist dennoch plausibel. Es bleibt jedoch unklar, ob die beobachteten Effekte der ungeimpften Patientinnen und Patienten uneingeschränkt auf diese Patientengruppen übertragbar sind.“ [3]</i></p> <p><u>Anmerkungen AstraZeneca:</u></p> <p>AstraZeneca begrüßt die Auffassung, dass ein Evidenztransfer von Ungeimpften auf Geimpfte möglich ist. Die Tatsache, dass jedoch auch nach erfolgter Impfung, beispielsweise in den oben genannten Fällen (u.a. unvollständigem/unzureichendem Impfansprechen und/oder Vorliegen von Immunkompetenz sowie vollständiger Impfung und Vorliegen von komplexen Risikofaktoren), nach wie vor ein Risiko für einen schweren Verlauf bestehen kann, wurde hierbei berücksichtigt.</p> <p>Impfungen gegen SARS-CoV-2 bieten nach wie vor keinen vollständigen Schutz vor SARS-CoV-2-Infektion, COVID-19 und einem schweren COVID-19-Verlauf. Aktuelle Daten des Robert-Koch-Institutes (RKI) zeigen für die Meldewochen 32 bis 35 dieses Jahres unter Erwachsenen mit Auffrischimpfung beispielsweise eine Impfeffektivität gegen eine Hospitalisierung von 61,5% bis 76,9% [4, 5]. Die Entwicklung eines schweren COVID-19-Verlaufs ist außerdem mit erhöhten Sterblichkeitsraten im Krankenhaus sowie einem erhöhten langfristigen Sterblichkeitsrisiko nach der Entlassung verbunden. Zwischen August 2021 und Januar 2022 in den USA durchgeführte Studien zeigen, dass die Sterblichkeitsraten im Krankenhaus selbst nach zwei oder drei Impfdosen hoch sind (10,3% bzw. 7,1%) [6].</p>	<p>Patientinnen und Patienten, die mindestens einen präexistierenden Risikofaktor für eine Krankheitsprogression hin zur Hospitalisierung aufweisen oder ≥ 60 Jahre alt sind und sich bislang nicht haben impfen lassen. Insgesamt wird daher die Patientenpopulation unabhängig vom Impfstatus als Ganzes betrachtet.</p> <p>Des Weiteren wurde bei den untersuchten Studienteilnehmern und Studienteilnehmerinnen in Übereinstimmung mit dem Infektionsgeschehen zum Durchführungszeitraum der Studie die Omikron-Virusvarianten, bei denen das Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung und die beobachtete Zahl der Hospitalisierungen deutlich geringer ist, nicht nachgewiesen.</p> <p>Trotz der hier beschriebenen großen Unsicherheiten ist die Übertragung der Ergebnisse von den in der Studie EPIC-HR eingeschlossenen ungeimpften Patientinnen und Patienten auf Patientengruppen, die trotz Impfung keine vollständige Immunisierung erreichen oder bei denen trotz Immunkompetenz und vollständiger Impfung komplexe Risikofaktoren vorliegen, grundsätzlich möglich.</p> <p>Daher wird die vorliegende Studie für die Bewertung des Zusatznutzens bei Patientinnen und Patienten, die noch keine Impfung gegen SARS-CoV-2 erhalten haben oder bei denen keine vollständige Immunisierung gegen SARS-CoV-2 vorliegt, bzw. bei denen trotz Immunkompetenz und vollständiger Impfung aufgrund komplexer Risikofaktoren weiterhin ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, herangezogen.</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>Es verbleibt somit auch bei geimpften Patient:innen ein bedeutendes Risiko für einen schweren Verlauf der Erkrankung, den es aufgrund der assoziierten Mortalität, der Beeinträchtigung der Erholungsrate, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie Auswirkungen auf die mentale Gesundheit und Erwerbstätigkeit der Patienten zu vermeiden gilt [7-9].</p> <p>Generell besteht bei Patient:innen ab einem höheren Alter (über 50 – 65 Jahre) und/oder mit bestimmten Vorerkrankungen, wie z.B. chronische Lungen-, Herz- oder Lebererkrankungen, Diabetes mellitus, immunsupprimierende Erkrankungen oder Therapien grundsätzlich ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf, sowohl bei Ungeimpften als auch bei Personen mit Grundimmunisierung und Auffrischungsimpfung [10, 11]. Besonders hervorzuheben sind dabei Patient:innen mit eingeschränkter Immunfunktion. Eine verringerte und teilweise verzögerte Immunantwort mit niedrigeren Antikörperkonzentrationen als bei den gesunden Kontrollpopulationen wurde bereits bei Patient:innen mit einer weniger ausgeprägten Immundefizienz beschrieben. Patient:innen mit einer ausgeprägten Immundefizienz entwickeln wenig bis gar keine Immunantwort, weder nach einer Infektion noch nach einer Impfung [12]. Für diese Patient:innen besteht ein besonders erhöhtes Risiko für ein Nicht-Ansprechen, bzw. eine nicht ausreichende Immunantwort, auf die Impfungen gegen SARS-CoV-2, sodass im Falle einer SARS-CoV-2-Infektion keine schnelle und adäquate Immunreaktion erfolgen kann [10, 11].</p> <p>Ferner muss das Nachlassen des Impfschutzes mit fortschreitender Zeit berücksichtigt werden [13, 14]. Die Immunantwort und somit die Schutzwirkung gegen SARS-CoV-</p>	
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

	<p>2 sind folglich u.a. vom individuellen Gesundheitszustand der Patient:innen, von der Anzahl der Impfungen und dem Zeitpunkt der letzten Impfung abhängig.</p> <p>Die zuvor aufgeführten Faktoren spiegeln sich auch in der Zahl der Impfdurchbrüche mit COVID-19 und nachfolgender Hospitalisierungen wider. In den Meldewochen 32 bis 35 dieses Jahres war bei Erwachsenen, die wegen COVID-19 hospitalisiert wurden, der Anteil an Personen mit Grundimmunisierung oder Auffrischimpfung deutlich größer als der Anteil ungeimpfter Personen [4].</p> <p>Somit ist nicht nur unter ungeimpften Patient:innen, sondern auch unter gegen SARS-CoV-2 mindestens grundimmunisierten Patient:innen ein spürbarer Mehrwert einer antiviralen Therapie oder einer Antikörpertherapie bezüglich der Vermeidung eines schweren COVID-19-Verlaufs sowie der Krankheitsfolgen zu erwarten, sodass diese Patient:innen, insbesondere die mit einem Risikoprofil, durchaus auch eine relevante zu therapierende Gruppe darstellen.</p> <p>In der aktuellen deutschen S3-Leitlinie zur Therapie von Patient:innen mit COVID-19 wird der Anwendungsbereich antiviraler Arzneimittel und monoklonaler Antikörper nicht nur auf Ungeimpfte eingeschränkt. Auch immunsupprimierte Patient:innen mit COVID-19, bei denen eine relevante Beeinträchtigung der Impfantwort besteht, und/oder Patient:innen mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf kommen für eine Behandlung grundsätzlich infrage [15]. Im Zusammenhang mit den genannten Einflussfaktoren auf die Immunantwort gegen SARS-CoV-2 und auf das Risiko für einen schweren Verlauf, sollte sich die Feststellung einer Behandlungsindikation deshalb aus Sicht von AstraZeneca primär an der individuellen Situation, unabhängig vom Impfstatus, der jeweiligen Patient:innen orientieren.</p>	
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

	<p>Die aktuelle Einschätzung des IQWiG im Rahmen der Nutzenbewertung von Nirmatrelvir/Ritonavir spiegelt die dargestellte Situation wider. Darüber hinaus stimmt sie auch mit der Auffassung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) überein, der in den letzten Nutzenbewertungsverfahren von Remdesivir und Casirivimab/Imdevimab im gleichen Anwendungsgebiet einen Zusatznutzen unabhängig vom Impfstatus zugesprochen hat [16-19].</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Volle Anerkennung des Evidenztransfers im Rahmen der Nutzenbewertung.</p>	
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Literaturverzeichnis

1. Pfizer Europe MA EEIG, *Fachinformation Paxlovid™ 150 mg + 100 mg Filmtabletten (Stand der Information: September 2022)*. 2022.
2. AstraZeneca AB, *Fachinformation Evusheld® 150 mg + 150 mg Injektionslösung (Stand der Information: September 2022)*. 2022.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), *IQWiG-Bericht Nr. 1429 Nirmatrelvir/Ritonavir (COVID-19) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. 2022.
4. Robert Koch Institut (RKI), *Monitoring des COVID-19-Impfgeschehens in Deutschland - Monatsbericht des RKI vom 29.09.2022*. 2022.
5. Robert Koch Institut (RKI), *Geschätzte Effektivität der COVID-19-Impfung gegen Hospitalisierung bzw. intensivmedizinische Behandlung aufgrund von COVID-19 und COVID-19 assoziierter Tod, nach Altersgruppe*. 2022.
6. Mielke N., Johnson S., and Bahl A., *Boosters reduce in-hospital mortality in patients with COVID-19: An observational cohort analysis*. Lancet Reg Health Am, 2022. **8**: p. 100227.
7. Simon D., et al., *SARS-CoV-2 vaccination responses in untreated, conventionally treated and anticytokine-treated patients with immune-mediated inflammatory diseases*. Ann Rheum Dis, 2021. **80**(10): p. 1312-1316.
8. Ben-Dov I. Z., et al., *Response to tozinameran (BNT162b2) booster in twice-vaccinated kidney transplant and maintenance dialysis patients*. J Nephrol, 2022. **35**(3): p. 761-763.
9. Hsu C. M., et al., *Seroresponse to Third Doses of SARS-CoV-2 Vaccine Among Patients Receiving Maintenance Dialysis*. Am J Kidney Dis, 2022. **80**(1): p. 151-153.
10. Robert Koch Institut (RKI), *Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19*. 2021.
11. Yek C., et al., *Risk Factors for Severe COVID-19 Outcomes Among Persons Aged ≥18 Years Who Completed a Primary COVID-19 Vaccination Series - 465 Health Care Facilities, United States, December 2020-October 2021*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2022. **71**(1): p. 19-25.
12. Robert Koch Institut (RKI), *Epidemiologisches Bulletin - STIKO: 22. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung*. 2022.
13. Menni C., et al., *COVID-19 vaccine waning and effectiveness and side-effects of boosters: a prospective community study from the ZOE COVID Study*. Lancet Infect Dis, 2022. **22**(7): p. 1002-1010.
14. Ferdinands J. M., et al., *Waning 2-Dose and 3-Dose Effectiveness of mRNA Vaccines Against COVID-19-Associated Emergency Department and Urgent Care Encounters and Hospitalizations Among Adults During Periods of Delta and Omicron Variant Predominance - VISION Network, 10 States, August 2021-January 2022*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2022. **71**(7): p. 255-263.

15. Kaduszkiewicz Hanna, et al., *Empfehlungen zur ambulanten medikamentösen Therapie von Patientinnen und Patienten mit COVID-19*. Dtsch Arztebl International, 2022. **119**(19): p. 342-349.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), *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)* 2022.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), *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)*. 2022.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), *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) - Casirivimab/Imdevimab (COVID-19, ≥ 12 Jahre)*. 2022.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), *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) - Casirivimab/Imdevimab (COVID-19, ≥ 12 Jahre)*. 2022.

5.9 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der der Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO)

Datum	25. Oktober 2022
Stellungnahme zu	Nirmatrelvir / Ritonavir
Stellungnahme von	<i>DGHO, AGIHO</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, AGIHO

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Nirmatrelvir / Ritonavir (Paxlovid®) ist ein weiteres Verfahren zur Therapie von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit COVID-19. Nirmatrelvir / Ritonavir ist zugelassen zur Behandlung einer Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf der Erkrankung. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Subgruppen</th> <th>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>nach ärztlicher Maßgabe</td> <td>beträchtlich</td> <td>Beleg</td> <td>erheblich</td> <td>Anhaltspunkt</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Festlegung der ZVT entspricht den aktuellen Empfehlungen. Inzwischen stehen mehrere, wirksame Arzneimittel in dieser Indikation zur Verfügung. Basis der frühen Nutzenbewertung von Nirmatrelvir / Ritonavir ist die internationale, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie EPIC-HR. Aufgenommen wurden Pat. mit unterschiedlichen 				G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subgruppen	Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	-	nach ärztlicher Maßgabe	beträchtlich	Beleg	erheblich	Anhaltspunkt	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>	
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																			
Subgruppen	Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit																		
-	nach ärztlicher Maßgabe	beträchtlich	Beleg	erheblich	Anhaltspunkt																		

Stellungnehmer: DGHO, AGIHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Risikofaktoren für einen schweren Verlauf. Hieraus wurde für die frühe Nutzenbewertung eine Teilpopulation entsprechend den RKI-Kriterien für vulnerable Pat. gebildet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nirmatrelvir / Ritonavir führte zu einer signifikanten Senkung der Hospitalisierungsrate, zur Linderung von Symptomen und zur Reduktion der Mortalität. • Die Verträglichkeit von Nirmatrelvir / Ritonavir war gut, die Rate unerwünschter Ereignisse lag im Verum- und im Placebo-Arm etwa gleich hoch. Durch die Kombination mit Ritonavir besteht das Risiko von relevanten Arzneimittelinteraktionen, vor allem mit Substraten von Cytochrom P450 (CYP) 3A4 und P-Glykoprotein. • Unklar ist, ob und in welchem Maße es eine der Zulassungsstudie vergleichbare, klinische Wirksamkeit von Nirmatrelvir / Ritonavir bei Pat. mit einer Immunantwort gegen SARS-CoV-2 (z. B. Omikron BA.5) gibt, erworben durch Impfung und/oder Erkrankung an COVID-19. Registerdaten zeigen für ältere Pat. einen Erhalt der Wirksamkeit von Nirmatrelvir / Ritonavir. <p>In der Zulassungsstudie war Nirmatrelvir / Ritonavir wirksamer als Placebo. Wir empfehlen den Einsatz bei Pat. mit hohem Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19. Eine sichere Bestimmung des Zusatznutzens ist aufgrund der veränderten Patientenpopulation nicht möglich.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>SARS-CoV-2 gehört zu den respiratorischen Viren (Community acquired respiratory viruses = CARV), die obere und untere Atemwegsinfektionen auslösen können. Es wurde Ende 2019 in China als Auslöser der Infektionskrankheit COVID-19 identifiziert. Inzwischen sind weltweit Infektionen bei über 620.000.000 Personen dokumentiert, und über 6.500.000 Pat. sind verstorben [1]. Die aktuellen Zahlen des Robert Koch-Instituts (RKI) zeigen für Deutschland über 35.000.000 dokumentierte COVID-19-Erkrankungen und fast 150.000 Todesfälle [2].</p> <p>Ausgelöst wurde die Pandemie in Deutschland zu Beginn 2021 durch den Wildtyp von SARS-CoV-2, gefolgt von der Variante B.1.1.7 (Alpha), die im August 2021 von der Variante B.1.617.2 (Delta) verdrängt wurde. Ab Ende</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, AGIHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2021 dominierte die Variante B.1.1.529 (Omikron) BA.1, abgelöst von der Omikron-Sublinie BA.2. Seit der 23. Kalenderwoche dominiert BA.5 in Deutschland mit über 95% der Fälle, dazu kommt ein kleiner Anteil von BA.4-Infektionen mit 2-3% [3].</p> <p>Die zugelassenen Schutzimpfungen verhindern die Infektion nicht, reduzieren aber das Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 um 70-95%. Auffrischimpfungen (Booster) können die Immunantwort verbessern und werden in Deutschland empfohlen. Immunsupprimierte Pat. haben ein erhöhtes Risiko, nicht oder nicht ausreichend auf die Schutzimpfungen gegen SARS-CoV-2 anzusprechen [4]. Betroffen sind vor allem immundefiziente Pat. Diese Pat. gehören auch zu den vulnerablen Populationen mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 [5, 6].</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Zahlreiche Studien haben Pat. mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 identifiziert. Zu den Risikofaktoren gehören u. a. höheres Alter, Adipositas mit BMI >25 bzw. 30, schwere kardiovaskuläre Erkrankung, chronische Lungenerkrankung, chronische Nierenerkrankung, einschl. Dialyse, Diabetes mellitus, Immunsuppression, aktive Krebserkrankung und der Status „nicht geimpft“ [7]. Das Vorliegen mehrerer Faktoren steigert dieses Risiko.</p> <p>Die Fachgesellschaften empfehlen bei symptomatischer Erkrankung von Risikopersonen die frühzeitige Einleitung einer gezielten Therapie. Primäres Ziel der Therapie von COVID-19 bei Pat. mit aktiver Krebserkrankung und/oder unter immunsuppressiver Therapie ist die Verhinderung schwerer oder sogar tödlicher Verläufe. Dazu stehen folgende monoklonale Antikörper und Virostatika zur Verfügung (in alphabetischer Reihenfolge):</p> <ul style="list-style-type: none">- Virostatika<ul style="list-style-type: none">o Molnupiravir (Lagevrio®), p.o. über 5 Tage	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, AGIHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
<ul style="list-style-type: none"> ○ Nirmatrelvir / Ritonavir (Paxlovid®), p.o. über 5 Tage ○ Remdesivir (Veklury®), i.v. über 3 Tage <p>Alle zugelassenen Arzneimittel wurden gegen Placebo und nicht gegeneinander getestet. Entsprechend sind neben Unterschieden in der Wirksamkeit auch die jeweiligen Einschränkungen (Art der Applikation, Interaktion mit anderen Arzneimitteln) zu berücksichtigen [8].</p> <p>Nirmatrelvir basiert auf einer Weiterentwicklung von Rupintrivir, einem bereits früher in klinischen Studien zur Behandlung von Rhinovirus-Infektionen getesteten Inhibitor viraler Proteasen. Nirmatrelvir ist ein Inhibitor der 3CL-Protease. Nirmatrelvir wird in Kombination mit Ritonavir gegeben. Ritonavir ist ein CYP3A4-Inhibitor und hemmt die Verstoffwechslung von Nirmatrelvir. Damit wird der Wirkspiegel erhöht. Die CYP 3A-Hemmung hält über 4-5 Tage nach Beendigung der Einnahme an.</p> <p>Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien zum Einsatz von Nirmatrelvir / Ritonavir bei Pat. mit COVID-19 zur Verhinderung schwerer Verläufe sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Wirksamkeit von Arzneimitteln zur Verhinderung schwerer Verläufe von COVID-19 mit Hospitalisierung/Tod</p> <table border="1" data-bbox="165 1165 1370 1268"> <thead> <tr> <th data-bbox="165 1165 338 1268">Studie¹</th> <th data-bbox="338 1165 542 1268">Pat.²</th> <th data-bbox="542 1165 656 1268">Kontrolle</th> <th data-bbox="656 1165 936 1268">Neue Therapie</th> <th data-bbox="936 1165 1025 1268">N³</th> <th data-bbox="1025 1165 1229 1268">Hospitalisierung⁴</th> <th data-bbox="1229 1165 1370 1268">Mortalität⁵</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Studie ¹	Pat. ²	Kontrolle	Neue Therapie	N ³	Hospitalisierung ⁴	Mortalität ⁵								
Studie ¹	Pat. ²	Kontrolle	Neue Therapie	N ³	Hospitalisierung ⁴	Mortalität ⁵									

Stellungnehmer: DGHO, AGIHO

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
EPIC-HR [9]	leichte/moderate COVID-19 Erkrankung erhöhtes Risiko für schweren Verlauf	Placebo	Nirmatrelvir 150 mg bid + Ritonavir 100 mg bid (Paxlovid®) p.o. über 5 Tage	2246 (1:1)	6,21 vs 0,77 ⁸ p < 0,001	0,62 vs 0	
Dossier	leichte/moderate COVID-19 Erkrankung erhöhtes Risiko für schweren Verlauf	Placebo	Nirmatrelvir 150 mg bid + Ritonavir 100 mg bid (Paxlovid®) p.o. über 5 Tage	1908	6,2 vs 1,1 p < 0,001	1,2 vs 0	

¹ Name der klinischen Studie; ² Kurzcharakteristik; ³ N - Anzahl Pat., Randomisierung in Klammern; ⁴ Zeit bis zur Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 bis Tag 28, als Rate in %; ⁵ Mortalität – Sterblichkeit bis Tag 29, als Rate in %; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie;

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, AGIHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Nirmatrelvir / Ritonavir</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Der G-BA hat eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das berücksichtigt die unterschiedlichen Ausgangsbedingungen der Pat.</p>	<p>Die Ausführungen zu spezifischen Aspekten werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Die Zulassungsstudie EPIC-HR wurde in Nord- und Südamerika, Europa, Asien und Afrika durchgeführt. 41% der Pat. kamen aus den USA. Aufgenommen wurden nicht-hospitalisierte Pat. mit gesicherter SARS-CoV-2-Infektion <u>und</u> erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf [9]. Einschlusskriterien waren (alphabetische Reihenfolge):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Adipositas (BMI \geq25) - Alter >60 Jahre - Arterielle Hypertonie - COPD - Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 	

Stellungnehmer: DGHO, AGIHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> - Immunsuppressive Erkrankung, z. B. hereditäre Immundefizienz, HIV-Infektion mit CD4 Zellen $<200/\text{mm}^3$ und HI-Viruslast ≥ 400 Kopien/mL, - Immunsuppressive Therapie, z. B. Kortikosteroide äquivalent zu Prednison ≥ 20 mg/Tag über mindestens 14 Tage vor Studienbeginn, Biologika z. B. Infliximab oder Ustekinumab, Immunmodulatoren wie z. B. Methotrexat, 6-Mercaptopurin oder Azathioprin, antineoplastische Therapie innerhalb der letzten 90 Tage, Z. n. Transplantation, - Kardiovaskuläre Erkrankung, z. B. Myokardinfarkt, Apoplex, TIA, koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie, Karotisstenose, Aortenbypass - Krebserkrankung, aktiv - Lungenerkrankung, chronisch - Neurologische Entwicklungsstörungen, z. B. Zerebralparese, Down-Syndrom - Niereninsuffizienz, chronisch - Raucher (Zigarettenrauchen innerhalb der letzten 30 Tage und Vorgeschichte) - Sichelzellerkrankheit - Abhängigkeit von medizinischen Geräten, z. B. CPAP <p>Z. n. SARS-CoV-2-Schutzimpfung war ein Ausschlusskriterium.</p> <p>Vorgesehen war die Rekrutierung von 3.000 Pat.. Die Rekrutierung wurde nach der Zwischenauswertung von 75% der geplanten Pat. abgebrochen.</p>	

Stellungnehmer: DGHO, AGIHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die in den Einschlusskriterien definierten Risikofaktoren entsprachen jedoch nicht vollumfänglich den vom Robert Koch-Institut (RKI) definierten Risikofaktoren. Infolgedessen wurde für die Nutzenbewertung eine RKI-konforme Teilpopulation der Studie EPIC-HR herangezogen. Pat. dieser Teilpopulation mussten mindestens eine der folgenden Kriterien erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> - spezifische Vorerkrankung (z. B. Immunsuppression oder Herz-Kreislauf-Erkrankung) - Einnahme von immunsupprimierenden Medikamenten - Alter ≥ 60 Jahre - Body Mass Index (BMI) ≥ 30 aufweisen - Rauchen. <p>Die relevante Teilpopulation bestand aus insgesamt 1908 Patientinnen und Patienten von denen 944 mit Nirmatrelvir/Ritonavir und 964 mit Placebo behandelt wurden.</p> <p>Nach den publizierten Daten wurden die Pat. zwischen Juli und Dezember 2021 rekrutiert. Datenstand für die Analysen zur Gesamtmortalität war der 29. April 2022.</p> <p>Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [9].</p>	

Stellungnehmer: DGHO, AGIHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Mortalität</p> <p>In der RKI-konformen Teilpopulation bis einschl. Tag 28 verstarben im Placebo-Arm 12 Pat. und kein Patient im Verum-Arm. Bis einschließlich Woche 24 verstarben im Placebo-Arm 15 Pat. und kein Patient im Verum-Arm.</p>	
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Hospitalisierung</p> <p>Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod aus jeglicher Ursache war der primäre, kombinierte Endpunkt der Zulassungsstudie. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Nirmatrelvir / Ritonavir.</p> <p>In der RKI-konformen Teilpopulation wurden im Placebo-Arm 6,2% und im Verum-Arm 1,1% der Pat. hospitalisiert.</p>	
	<p>4. 3. 2. 2. Patient-Reported Outcome / Lebensqualität</p> <p>Patienten-berichtete Symptome, allgemeiner Gesundheitszustand und Lebensqualität wurden mittels validierter Instrumente erhoben. Beim Parameter „Zeit bis zur anhaltenden Linderung von schweren Symptomen bei Studienbeginn“ zeigte sich ein Unterschied zugunsten von Nirmatrelvir / Ritonavir gegenüber Placebo mit 7</p>	

Stellungnehmer: DGHO, AGIHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vs 10 Tagen. In den weiteren Erhebungen zur Symptomatik mittels Global Impression Questions, zum allgemeinen Gesundheitsmittels EQ-5D VAS und zur Lebensqualität mittels WPAI COVID-19 zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.</p>	
	<p>4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Die Rate von unerwünschten Ereignissen lag unter Nirmatrelvir / Ritonavir etwa gleich hoch wie im Placebo-Arm (23,9 vs 22,6%). Die am häufigsten von ärztlicher Seite mit der Medikation in Verbindung gebrachten Nebenwirkungen waren Geschmacksstörungen, Anstieg der D-Dimere, Anstieg der Transaminasen, Kopfschmerzen, Abfall der Kreatinin-Clearance und Erbrechen [9].</p> <p>Durch die Kombination mit Ritonavir besteht das Risiko von kritischen Arzneimittelinteraktionen, vor allem mit Substraten von Cytochrom P450 (CYP) 3A4 und P-Glykoprotein. Zur Orientierung bezüglich der relevanten Arzneimittelinteraktionen stehen verschiedene Quellen zur Verfügung. Die CYP 3A4-Hemmung hält über 4-5 Tage nach Beendigung der Einnahme von Nirmatrelvir/Ritonavir an.</p>	

Stellungnehmer: DGHO, AGIHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Auf eine Subgruppenbildung wird verzichtet. Ein Evidenztransfer von den ungeimpften Patientinnen und Patienten in der Studie EPIC-HR auf Patientengruppen, die trotz Impfung keine vollständige Immunisierung erreichen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf besteht, wird für plausibel gehalten.</p>	
	<p>5. Empfehlungsstärke und Grad der Evidenz</p> <p>Für Pat. mit hämatologischen und onkologischen Erkrankungen ergibt sich diese Bewertung</p> <p>Stärke der Empfehlung A (Skala: A stark, C schwach)</p> <p>Qualität der Evidenz II (Skala: I höchste Stufe, III niedrigste Stufe)</p> <p>Index t (Nomenklatur: Evidenztransfer)</p>	
	<p>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Die Gabe von Nirmatrelvir / Ritonavir führte zu einer signifikanten Reduktion schwerer Verläufe, gemessen an der Rate erforderlicher Krankenhausaufnahmen und an der Mortalität. Die Verträglichkeit von Nirmatrelvir / Ritonavir ist gut, die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse lag etwa so hoch wie im Placebo-Arm.</p> <p>Im Kontext der aktuellen Pandemie-Situation sind folgende Punkte zu diskutieren:</p>	

Stellungnehmer: DGHO, AGIHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Einschlusskriterien</u></p> <p>Die Zulassungsstudie schloss Pat. ein, bei denen die Definition einer Hochrisiko-Situation diskutabel ist. Dies wurde teilweise durch eine Anpassung an RKI-Kriterien und Auswertung dieser Teilpopulation korrigiert. Wünschenswert wäre eine größere Studie, in der auch signifikante Unterschiede in den einzelnen Risikokonstellation quantifizierbar gewesen wären.</p> <p><u>Wirksamkeit bei den Omikron-Varianten</u></p> <p>Die Zulassungsstudie EPIC-HR wurde vor dem Auftreten der Omikron-Varianten durchgeführt. Eine kürzlich publizierte Studie aus Israel zeigte, dass Nirmatrelvir die Hospitalisierungsrate auch während dieser Phase der Pandemie signifikant reduzierte (14,7 Fälle / 100.000 Personentage vs 58,9; HR 0,27) [10]. Allerdings war der Nutzen auf Pat. im Alter ≥ 65 Jahre beschränkt. In Subgruppen auf der Basis medizinischer Risikofaktoren fanden sich keine signifikanten Unterschiede.</p> <p><u>Wirksamkeit bei Pat. mit neutralisierenden Antikörpern gegen SARS-CoV-2</u></p> <p>Pat. mit Z. n. mindestens einer Impfung gegen SARS-CoV-2 waren von der Studie ausgeschlossen. Sie wurden in die Studie EPIC-SR eingeschlossen. Die Rekrutierung in diese Studie wurde im Juni 2022 vorzeitig aufgrund einer sehr niedrigen Rate an Hospitalisationen und Todesfällen beendet</p>	

Stellungnehmer: DGHO, AGIHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>[11]. Hier waren Pat. ohne zusätzliche Risikofaktoren, aber auch geimpfte Pat. mit mindestens einem Risikofaktor, eingeschlossen worden.</p> <p><u>Vergleich mit anderen Therapieoptionen</u></p> <p>Studien zum Vergleich der verschiedenen, jetzt zur Verfügung stehenden Therapieoptionen liegen nicht vor. Das betrifft sowohl den Vergleich mit oralen Virostatika als auch mit Antikörpern.</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Nirmatrelvir / Ritonavir findet unter veränderten Bedingungen statt, nachdem aktuell der Großteil der vulnerablen Personen durch Impfung und/oder Infektion eine Immunreaktion gegen SARS-CoV-2 hat.</p>	

Literaturverzeichnis

1. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
2. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/nCoV_node.html;jsessionid=57B91F291A3125A8213D01E6115FE532.internet081
3. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht_2022-07-28.pdf?blob=publicationFile
4. Fendler A, de Vries EGE, GeurtsvanKessel CH, Haanen JB, Wörmann B, Turajlic S, von Lilienfeld-Toal M: COVID-19 vaccines in patients with cancer: immunogenicity, efficacy and safety. Nat Rev Clin Oncol 11:1-17, 2022. DOI: [10.1038/s41571-022-00610-8](https://doi.org/10.1038/s41571-022-00610-8)
5. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/coronavirus-infektion-covid-19-bei-patient-innen-mit-blut-und-krebserkrankungen/@@guideline/html/index.html>
6. Hierarchisierung von Risikofaktoren für schwere COVID-19-Erkrankungsverläufe im Kontext der COVID-19-SchutzimpfungenEine gepoolte GKV-Routinedatenanalyse basierend auf 30 Mio. Versicherten. RKI Epidemiologisches Bulletin 19, 2021, 12. Mai 2021. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/19_21.pdf?blob=publicationFile
7. <https://www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche.html#result-list>
8. <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/coronavirus/covid-19-arzneimittel-20220209.pdf>
9. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A et al.: Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. N Engl J Med 386:1397-1408, 2022. DOI: [10.1056/NEJMoa2118542](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2118542)
10. Arbel R, Sagy YW, Hoshen M et al.: Nirmatrelvir Use and Severe Covid-19 Outcomes during the Omicron Surge. N Engl J Med 387:790-798, 2022. DOI: [10.1056/NEJMoa2204919](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204919)
11. Giesen N, Busch E, Schalk E et al.: AGIHO guideline on evidence-based management of COVID-19 in cancer patients: 2022 update on vaccination, pharmacological prophylaxis and therapy in light of the omicron variant. Manuscript in preparation.
12. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05011513>

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Nirmatrelvir/Ritonavir (D-835)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 7. November 2022

von 14:30 Uhr bis 15:45 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Pfizer Pharma GmbH:**

Herr Leverkus

Herr Cöster

Frau Fröling

Herr Dr. Petrik

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP):**

Herr Prof. Dr. Bauer

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Arbeitsgemeinschaft ambulant tätiger ÄrztInnen für Infektionskrankheiten und HIV-Medizin (dagnä) e. V.:**

Herr PD Dr. Bickel

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e. V.:**

Frau PD Dr. Giesen (nicht zugeschaltet)

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Mühlbauer

Herr Dr. Wille

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Herr Dykukha

Frau Dach

Angemeldete Teilnehmende der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Frau Mohrlang

Frau Wallisch

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Herr Dang

Frau Terzieva (entschuldigt)

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 14:30 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA zur Anhörung zu Paxlovid, COVID-19. Wir haben es mit einer Nutzenbewertung im Rahmen der Markteinführung zu tun. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. September dieses Jahres. Zu der haben Stellung genommen der pharmazeutische Unternehmer Pfizer Pharma GmbH, als weitere pharmazeutische Unternehmer MSD Sharp & Dohme, GlaxoSmithKline und AstraZeneca, von den Fachgesellschaften die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und die Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, die Deutsche Arbeitsgemeinschaft ambulant tätiger Ärztinnen und Ärzte für Infektionskrankheiten und HIV-Medizin, die dagnä, sowie die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Von den Verbänden hat der Verband Forschender Arzneimittelhersteller Stellung genommen.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir auch heute Wortprotokoll führen und das dokumentiert sein muss. Für Pfizer sind zugeschaltet Herr Leverkus, Herr Cöster, Frau Fröling und Herr Dr. Petrik, für die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin Herr Professor Dr. Bauer, für die Deutsche Arbeitsgemeinschaft ambulant tätiger Ärztinnen und Ärzte für Infektionskrankheiten und HIV-Medizin, also für die dagnä, Herr Privatdozent Dr. Bickel, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann – Frau Privatdozentin Dr. Giesen ist nicht zugeschaltet –, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Professor Dr. Mühlbauer und Herr Dr. Wille, für MSD Sharp & Dohme Herr Dykukha und Frau Dach, für GlaxoSmithKline Frau Mohrlang und Frau Wallisch, für AstraZeneca Herr Dang – Frau Terzieva ist entschuldigt – sowie für den vfa Herr Dr. Rasch.

Zunächst würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, zum Dossier und zur Dossierbewertung sowie zum Wirkstoff insgesamt Stellung zu nehmen. Dann würden wir in die Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Wer macht das? – Bitte schön, Herr Leverkus, Sie haben das Wort.

Herr Leverkus (Pfizer): Ich danke Ihnen. – Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Vielen Dank für die einleitenden Worte. Mein Name ist Friedhelm Leverkus. Ich leite bei Pfizer den Bereich Nutzenbewertung. Wenn Sie einverstanden sind, würden sich meine Kolleginnen und Kollegen, die heute mit mir an der Anhörung teilnehmen, vorab kurz selbst vorstellen. Im Anschluss daran würde ich auf die wichtigsten Punkte aus der Nutzenbewertung eingehen, bevor Herr Petrik die Wirkstoffkombination Nirmatrelvir/Ritonavir, besser bekannt als Paxlovid, und dessen Bedeutung in der Versorgung vorstellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jawohl, das machen wir so.

Herr Leverkus (Pfizer): Danke.

Herr Cöster (Pfizer): Guten Tag! Mein Name ist Maximilian Cöster. Ich bin bei Pfizer im Bereich Nutzenbewertung tätig.

Frau Fröling (Pfizer): Hallo! Mein Name ist Emma Fröling. Ich bin im medizinischen Bereich bei Pfizer tätig und betreue das Nirmatrelvir/Ritonavir.

Herr Dr. Petrik (Pfizer): Mein Name ist Christian Petrik. Ich bin auch in der Medizin tätig und leite dort den Bereich Hospital, wo auch Paxlovid untergebracht ist.

Herr Leverkus (Pfizer): Wir haben uns sehr gefreut, dass die hervorragende Wirksamkeit und das ausgezeichnete Verträglichkeitsprofil von Paxlovid in der Dossierbewertung des IQWiG honoriert wurde und mit einem erheblichen Zusatznutzen bewertet wurde. Die Pandemie-situation, die beschleunigte Entwicklungsarbeit von Pfizer und das beschleunigte Zulassungsverfahren – wir waren in einem Audit-Review-Verfahren, weil eine reguläre

Dossiereinreichung zum Zeitpunkt der Zulassung nicht umsetzbar war. Pfizer beantragte aus dieser Situation heraus eine befristete Aussetzung der Dossierpflicht. Der G-BA hat die Verschiebung aus Kulanzgründen gewährt. Für dieses Entgegenkommen möchten wir uns an dieser Stelle noch einmal bedanken.

Mit Paxlovid schließt Pfizer den trotz Impfung bestehenden hohen therapeutischen Bedarf für Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf. Das sind vor allem ältere, immungeschwächte oder nicht geimpfte Patientinnen und Patienten mit bestimmten Vorerkrankungen. Mit den im Dossier eingereichten Analysen zur EPIC-HR-Studie konnten wir in einer randomisierten Studie mit knapp 1.000 weltweit behandelten ungeimpften Patientinnen und Patienten klare Vorteile zugunsten von Paxlovid bei patientenrelevanten Endpunkten nachweisen. So zeigten sich deutliche Vorteile im Vergleich zur zVT bei der Mortalität, Hospitalisierung, der intensivmedizinischen Behandlung und der Linderung der Symptome bei gleichzeitig guter Verträglichkeit. Die Analysen abzüglich der COVID-19-induzierten UE bestätigten, dass Paxlovid ein vergleichbares Sicherheitsprofil wie die zVT hat. Die positiven Ergebnisse zeigten sich auch in der Teilpopulation von etwa 100 geimpften und ungeimpften Patientinnen und Patienten der EPIC-SR-Studie, die das Einsatzgebiet einschließt. Die metaanalytische Zusammenfassung der beiden RCTs für alle Hochrisikopatienten unabhängig vom Immunstatus bestätigten die Ergebnisse der EPIC-HR-Studie.

Vom IQWiG wurde die Aussagesicherheit, das Einsatzgebiet und das Fehlen von Details zu den Verträglichkeitsdaten angemerkt. All diese Punkte haben wir in unserer Stellungnahme adressiert und hoffen, die offenen Fragen, die offenen Punkte damit beantwortet zu haben. Insbesondere spricht die metaanalytische Zusammenfassung der beiden methodisch hochwertigen RCTs mit geimpften und ungeimpften Patienten und Patienten mit erhöhtem Risiko für einen stringenten Verlauf und eine hohe Aussagesicherheit der Ergebnisse.

Die ausgesprochen gute Evidenzlage erlaubt es uns, verlässliche Aussagen zum Zusatznutzen von Paxlovid zu treffen. Wir akzeptieren gerne den vom IQWiG ausgesprochenen erheblichen Zusatznutzen für die Zielpopulation von Paxlovid gegenüber der zVT. Die Wahrscheinlichkeit dieses erheblichen Zusatznutzens stufen wir aufgrund der Qualität der Studien, des Wirkmechanismus, der Homogenität der Ergebnisse und der Anzahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten und der daraus resultierende Evidenz als Beleg ein. – Vielen Dank. Ich darf nun an Petrik übergeben.

Herr Dr. Petrik (Pfizer): Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Ich möchte im Folgenden kurz auf die medizinischen Aspekte zu Paxlovid eingehen. COVID 19 begleitet uns weltweit seit knapp drei Jahren. In dieser Zeit wurde unsere Gesellschaft vor, wie wir finden, große Herausforderungen gestellt, sowohl im sozialen, aber eben auch im medizinischen Bereich. Die pandemische Situation besitzt nach wie vor eine hohe Dynamik, welche schnelles Agieren auf die sich jeweils rasch verändernden Gegebenheiten im klinischen Alltag erfordert. Die zur Verfügung stehenden COVID-19-Impfstoffe sollen vor schweren Verläufen, Hospitalisierung und Todesfällen schützen. Jedoch besteht vor allem für vulnerable Gruppen von Patientinnen und Patienten weiterhin ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf, und das unabhängig vom Immunstatus.

Unser Präparat Paxlovid wird zur Behandlung von Erwachsenen mit COVID 19 angewendet, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erhalten und ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines schweren Krankheitsverlaufs besitzen. In der Zulassungsstudie konnte eine signifikante Risikoreduktion einer COVID-19-bedingten Hospitalisierung oder todesgleiche Ursache gezeigt werden. Der in Paxlovid enthaltene Wirkstoff Nirmatrelvir ist ein Protease-Inhibitor, der zielgerichtet die virale 3CL-Protease von SARS-CoV2 hemmt und somit die Virusreplikation effektiv reduziert. Ritonavir hemmt den CYP3A-vermittelten Metabolismus von Nirmatrelvir und sorgt so für länger wirksame Plasmakonzentrationen des antiviralen Wirkstoffes. Das mit Ritonavir einhergehende Wechselwirkungspotenzial mit anderen Medikamenten ist in den meisten Fällen im klinischen Alltag gut handhabbar. Bei Bedarf kann die Dosierung der

Komedikation häufig individuell angepasst oder auch forciert werden. Dies sollte natürlich jeweils immer nach gründlicher Nutzen-Risiko-Abwägung patientenindividuell und vor allem nach ärztlichem Ermessen entschieden werden. Unterstützend gibt es empfohlene interaktive Datenbanken wie zum Beispiel den Liverpools Drug Interaction Checker.

Hervorheben möchte ich heute insbesondere die hohe Dynamik in Bezug auf neue, besorgniserregende Virusvarianten wie zum Beispiel ganz aktuell die BQ1 oder BQ1.1, die mit immer wieder neu entwickelten Mechanismen zur Immunflucht aufwarten. Die vielfachen Virusmutationen, die vor allem das Spikeprotein von SARS-CoV2 betreffen, erfordern daher immer wieder Anpassungen der Impfstoffe. Bei vielen antiviralen COVID-19-Medikamenten, bei denen das Spikeprotein der Angriffspunkt ist, kam es aufgrund der Mutationen bereits zum Wirkversagen.

Wie unterscheidet sich hier Paxlovid? Die Zielstruktur von Nirmatrelvir, die bereits erwähnte 3CL-Protesase, ist besonders gut konserviert und somit vor Virusmutationen weitgehend geschützt. Die in vitro nachgewiesene potente antivirale Aktivität von Nirmatrelvir konnte im Verlauf der Pandemie immer wieder unabhängig von der vorherrschenden Virusvariante demonstriert werden. In mehreren Real-World-Beobachtungsstudien konnte zusätzlich ein klinischer Nutzen für Paxlovid auch bei Infektionen mit den verschiedenen Omikron-Varianten demonstriert werden. In den derzeitigen Leitlinien und Empfehlungen der Experten und Expertinnen wird Paxlovid daher als COVID-Therapie-Option der ersten Wahl für die frühe Erkrankungsphase aufgeführt. Gerade vor dem Hintergrund der nicht oder kaum noch vorhandenen Wirksamkeit verfügbarer monoklonaler Antikörper bzw. auch Antikörperkombinationen gegen aktuelle SARS-CoV2-Varianten möchte ich heute noch einmal die besondere Bedeutung von Paxlovid als einzig zugelassene orale Behandlungsoption zur frühen antiviralen Therapie im ambulanten Versorgungsbereich hervorheben. – Ich danke Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Leverkus, Herr Petrik, für diese Einführung. – Ich beginne mit dem letzten Punkt, den Sie adressiert haben. Ich möchte drei Fragen an die Kliniker stellen. Wir haben uns in den letzten Wochen mehrfach mit Behandlungsoptionen beschäftigt und dabei immer wieder die Frage beantworten müssen: Wie sind möglicherweise Wirkverluste zu bewerten, die eintreten, mit Blick auf die jetzt vorherrschende Omikron-Virusvariante? Sie sind gerade darauf eingegangen, Herr Petrik. Wir haben in der vorliegenden Zulassungsstudie den weit überwiegenden Teil der Patientinnen und Patienten gehabt, die mit Delta infiziert waren. Sie haben ausgeführt, dass Sie aufgrund der Zusammensetzung der Wirkstoffkombination von einer gleichermaßen gegebenen Wirksamkeit gegenüber der Virusvariante Omikron ausgehen. Dazu würde ich gerne etwas von den Klinikern hören.

Zweite Frage, die die Patienten, die für die Behandlung infrage kommen, vielleicht ein bisschen eingrenzen könnte. Bei welchen komplexen Risikofaktoren sehen Sie, die Kliniker, trotz bestehender vollständiger Immunisierung ein hohes Risiko für einen schweren COVID-Verlauf?

Die dritte Frage – darauf sind Sie auch eingegangen, Herr Petrik – wäre: Welche Konsequenzen ergeben sich aus dem Interaktionspotenzial für den Einsatz von Paxlovid bei multimorbiden Patienten, die natürlich eine ganze Reihe von Komedikationen haben? Sie haben auf die zur Verfügung stehenden Daten, die in Datenbanken hinterlegt sind, was Interaktionen mit anderen Wirkstoffen angeht, und auf die Möglichkeit, in der Dosis ein Stück weit flexibel zu sein, hingewiesen. Das wäre eine Frage, die uns jetzt interessieren würde. Wer könnte von den Klinikern dazu etwas sagen? – Als Erster hat sich Herr Bickel von der dagnä gemeldet.

Herr Dr. Bickel (dagnä): Sehr gerne. – Vielen Dank auch für die Einladung, dass wir Gehör finden. Zu Ihrer ersten Frage. Omikron ist in den Studien nicht gut abgebildet. Man kann letztlich nur von In-vitro-Daten schließen, dass die Wirksamkeit nach wie vor gegeben ist, da sich bei den Varianten die Oberflächenproteine von dem Spikeprotein sehr stark verändern,

allerdings nicht die Zielstruktur von dem Paxlovid, sodass davon nicht auszugehen ist. Das heißt, hier gehen wir davon aus, dass die Wirksamkeit gleich ist.

Vom klinischen Empfinden her lässt sich das individuell nicht beurteilen. Das kann man nur in groß angelegten Studien beurteilen, weil die Rate von schweren Verläufen bei vollständig Geimpften, selbst bei Risikokandidaten, so gering ist, dass kein einzelner Behandler sinnvoll überblicken kann, ob das einen Effekt hat oder nicht. Da müssen wir uns auf die Studiendaten verlassen, und die sind sehr positiv.

Zweite Frage, welche Risikogruppen? Das sind die üblichen, von der STIKO definierten. Das sind die trotz Impfung Immunsupprimierten nach Chemotherapie mit fehlendem Impfansprechen oder mit wahrscheinlich nicht gutem Impfansprechen, denen man die Behandlung anbietet. Die meisten nehmen es an. Das sind vor allem multimorbide ältere Patienten. Da fallen die Interaktionen – Ihre dritte Frage – ins Gewicht. Das ist ein großes Problem. Das Erfreuliche dabei ist, dass die meisten multimorbiden Patienten exakte Therapiepläne haben und ihre Therapien gut kennen. Das ist die Grundvoraussetzung. Damit können wir letztlich gut umgehen. Ritonavir ist für uns HIV-Behandler seit 20 Jahren gut bekannt. Wir wissen, wie man es adaptiert. Es ist nicht ganz einfach. Es gibt Begleitmedikationen, bei denen Sie die Therapie nicht geben können. Das ist selten, aber es gibt sie. Es gibt sehr gute Online-Tools, die man benutzen kann. Die Realität ist leider, dass es den meisten Patienten vorenthalten wird, was wir sehr bedauern. Deswegen hatten wir einen offenen Brief an das Gesundheitsministerium geschrieben, dass wir gerne zur Verfügung stehen, weil das für uns ein alltägliches Problem ist, das man in den meisten Fällen gut lösen kann. Wir denken, der Einsatz wäre wahrscheinlich noch häufiger, wenn der Umgang mit den Interaktionen besser wäre.

Ansonsten stimmen wir der Bewertung des IQWiG zu. Ich bin selber völlig überrascht. Ich habe das Gutachten gelesen. Zum ersten Mal seit einigen Jahren habe ich nichts hinzuzufügen, wunderbar. Das ist gut analysiert. Es ist eine klare Studie mit klaren Endpunkten. Wir sind damit sehr d'accord.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Bickel. – Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich ergänze nur das, was Herr Bickel noch nicht gesagt hat. Der erste Punkt, der für uns ganz wichtig wäre: Es hat zwischenzeitlich eine hochrangige Publikation aus Israel von Registerdaten gegeben, wo im Anstieg von Omikron die Wirksamkeit in der israelischen Population mit über 100.000 eingeschlossenen Probanden gesehen wird. Sie konnten zeigen, dass die Wirksamkeit erhalten ist, auch beim Anstieg von Omikron. Sie konnten zeigen, dass die Gruppe der über 65-Jährigen profitiert. Für die anderen, kleineren Gruppen einschließlich unserer Patienten, hämato-onkologisch, war die Gruppe zu klein. Das motiviert uns, zu sagen, dass anders als bei der Diskussion, die wir hier so kritisch zu Evusheld und Sotrovimab geführt haben, offensichtlich ein Erhalt der Wirksamkeit da ist. Das ist speziell für unsere immunsupprimierten Patienten wichtig.

Die zweite Gruppe waren die schweren Verläufe. Genau wie Herr Bickel gesagt hat: Wir gehören zu den besten Kunden, weil wir die kritische Population von Personen haben. Das sind die anti-CD20-behandelten Patienten, die immunsupprimierten Patienten, die Patienten, die in der hohen Priorität ihrer Erkrankung weiter antineoplastisch behandelt werden müssen. Wir können uns keinen langen Verlauf von COVID 19 leisten, selbst wenn es nicht mehr so maligne Verläufe wie in der Frühphase der Pandemie gibt.

Der letzte Punkt. Für uns ist die Interaktion nicht ganz so kritisch. Wir sehen die Datenbanken. Wir halten sie für begrenzt hilfreich. Wir sehen das natürlich. Ich sage ein Beispiel. Wenn ein 80-jähriger Patient ein Statin bekommt und er Paxlovid als Option hat, weil er COVID hat, dann ist das Statin über 10 Tage abzusetzen, und es passiert überhaupt nichts. Das heißt, wir können uns bei den vielen Interaktionen die Interaktionen in den Datenbanken anschauen, aber wir müssen eine Priorisierung bei den Patienten machen und schauen: Was ist das

höhere Gut? Bei den meisten der für uns kritischen Patienten ist es die Bekämpfung von COVID 19. Da würden wir uns erlauben, einen Teil der anderen potenziell interagierenden Arzneimittel für eine Zeit abzusetzen, und da passiert überhaupt nichts. Das heißt, die Datenbanken sind wichtig, aber entscheidend ist, dass die betreuenden Ärzte schauen: Was ist die Priorität genau für diesen Patienten jetzt? Wenn es COVID 19 ist, können die anderen Medikamente häufig für eine Zeit ausgesetzt werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Herr Professor Mühlbauer, bitte.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Guten Nachmittag in die Runde! Ich sehe das mit den Interaktionen keineswegs so unproblematisch, wie das bisher geschildert wurde. Ich darf daran erinnern, dass wir hier mit hochspezialisierten Klinikern sprechen, die deutlich mehr Zeit pro Patient aufwenden können. Wenn wir über ganz kleine Subgruppen der Zulassungspopulation sprechen, dann bin ich wahrscheinlich gar nicht so weit weg, also bei immunsupprimierten Patienten mit komplexen Erkrankungen. Aber schauen wir uns den klinischen Alltag in einer allgemeinärztlichen Praxis an. Das Medikament wird letztendlich zurzeit draußen so beworben, dass eigentlich jeder Infizierte ab 60 es haben sollte. Das geht bis in die Politik hinein, muss ich zu meinem Bedauern sagen. Man muss ganz klar davor warnen. Denn es sind Kontraindikationen bei Gerinnungshemmern oder Antiepileptika dabei. Da kann man durchaus kalkulieren, dass man durch das Auslassen eines Gerinnungshemmers oder eines Antiepileptikums mehr Todesfälle erzeugt als durch das Fortschreiten der COVID-19-Erkrankung. Trivial ist das also nicht. Wir haben viel Kontakt mit niedergelassenen Ärzten. Sie haben uns gesagt: Das ist im Praxisalltag überhaupt nicht zu händeln. Ich kann Herrn Wörmann durchaus zustimmen: Die Datenbanken sind zwar hilfreich, aber man muss sich tatsächlich 20 Minuten Zeit nehmen, um sie gezielt anzuschauen. Dann muss man eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung zwischen dem Absetzen eines Bestandsmedikaments und der Gabe von Paxlovid oder umgekehrt machen. Das ist nicht trivial. Dementsprechend schränkt das die Zahl der infrage kommenden Patienten in Deutschland erheblich ein. Deshalb sind wir seitens der AkdÄ zu einem etwas nüchterneren Urteil gekommen. Wir haben den Vorteil für nicht quantifizierbar eingeschätzt. Das möchte ich gerne ein bisschen umreißen. Ich bin kein Freund von „nicht quantifizierbar“, weil es letztendlich von gering bis beträchtlich und erheblich alles zulässt. Aber in diesem Fall muss man sagen: Wir wissen es schlicht nicht. Kein Mensch in dieser Runde oder in der Wissenschaft bezweifelt die antivirale Wirksamkeit. Ich gehe auch gerne mit, die Omikron-Wirksamkeit aus den theoretischen und den Laborversuchen anzunehmen. Aber wir leben in Zeiten der evidenzbasierten Medizin. Da wissen wir einfach nicht, wie sich das unter Omikron verhält.

Ich muss Herrn Wörmann ein bisschen korrigieren. Ich habe die israelische Studie vom September 2022, im „New England Journal“ veröffentlicht, auch gelesen. Da ist aber noch eine andere Information enthalten. Die unter 65-Jährigen haben nicht profitiert, völlig unabhängig von irgendwelchen Risikofaktoren, was wiederum damit zusammenhängt, dass die individuelle Gefahr durch Omikron sehr viel niedriger ist als durch Delta. Dementsprechend bin ich nicht so richtig sicher. Was die Geimpften vs. nicht Geimpfte oder nicht Vorerkrankte angeht, sind wir in Deutschland im Versorgungsalltag in einer völlig anderen Situation. Ich weiß die Zahl nicht ganz genau; vielleicht kann mir jemand aus der Runde helfen. Wir liegen deutlich über 90 Prozent – ich habe neulich 95 Prozent gehört – seropositiver Menschen in Deutschland, das heißt, die entweder geimpft oder genesen oder beides sind. Das war ein Ausschlusskriterium dieser Studien. Da nützt mir die Zusammenschau in einer Metaanalyse nicht viel. Ich muss es in Zeiten der evidenzbasierten Medizin tatsächlich gesehen haben. Dementsprechend halte ich die Wirksamkeit für nachgewiesen. Aber mir erscheint es deutlich zu breit ausgebreitet in der Indikation. Der Zusatznutzen ist nicht quantifizierbar, weil wir nicht wissen, welche Patienten im Herbst 2022 – das mag sich im Januar schon wieder geändert haben – wirklich davon profitieren. Wie gesagt, die Interaktionen sind eine viel größere Bedrohung. Wir werden seitens der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft eine

ganz klare Warnung vor den Gefahren durch Wechselwirkungen publizieren, die wir in der Fachinformation völlig unterpräsentiert beschrieben sehen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Mühlbauer. – Herr Professor Bauer, bitte.

Herr Prof. Dr. Bauer (DGP): Vielen Dank. – Wir hatten diese Diskussion in der Arzneimittelkommission. Wir haben als Deutsche Gesellschaft für Pneumologie ganz einwandfrei einen erheblichen Zusatznutzen gesehen. Herr Mühlbauer, ich glaube, Sie vermengen zwei Dinge. Das eine ist die Frage, ob das Medikament wirkt, die zweite Frage, ob es applikabel ist. Wir sind zumindest in diesem Winter in der komfortablen Situation, dass es sich um eine planbare Infektion handelt. Jeder niedergelassene Kollege kann sich schon heute überlegen, wenn er den Patienten aus der Behandlung entlässt, ob er, wenn er mit einem positiven Testergebnis wiederkommt, Paxlovid haben kann oder nicht. Der Zeitaufwand dafür ist überschaubar. Ich halte das in dieser Saison für ein absolut wichtiges Medikament. Ob es das noch in vier Jahren ist – da gebe ich Ihnen völlig recht –, muss man überprüfen, wenn sich die Immunologie der Bevölkerung geändert hat. Ob man einen solchen Beschluss zeitlich befristen kann, der heute hier beraten wird, weiß ich methodologisch nicht. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Bauer. – Herr Privatdozent Dr. Bickel von der dagnä, bitte schön.

Herr Dr. Bickel (dagnä): Danke schön. – Ich wollte zu Ihnen, Professor Mühlbauer, als Antwort geben: Ich bin sehr überrascht über Ihre Einschätzung. Wir liegen diametral auseinander. Ich sehe es ganz anders. Ich halte es für absolut kontraproduktiv, die Ärzteschaft vor möglicherweise schwerwiegenden Interaktionen zu warnen. Damit scheuchen Sie noch mehr Leute weg. Das halte ich für einen völlig falschen Schritt. Man braucht keine 20 Minuten, um das zu überprüfen, sondern nur wenige Minuten. Wir machen das täglich. Wer es nicht kann, muss sich fortbilden. Wer sich nicht fortbildet, der wird es nicht können. Natürlich muss man die Online-Datenbank benutzen. Aber dafür habe ich keinerlei Verständnis. Wenn Sie heute einen Risikopatienten sehen, dann ist es selbstverständlich, dass Sie sich schon jetzt fragen: Wie reagiere ich, wenn dieser Patient Corona bekommt? Ich nehme als Beispiel meine Praxis. Die Nummer ist 24 Stunden erreichbar. Die Leute sollen sich melden, nicht wenn sie eine positive PCR haben, sondern wenn der Schnelltest positiv ist oder sie Symptome haben. Wenn sie glauben, dass sie Corona haben, dann sollen sie uns anrufen, nicht erst, wenn es bestätigt ist. Dann haben Sie fünf Tage Zeit, sich zu überlegen, wie Sie mit den Interaktionen von Paxlovid umgehen. Ich bin, ehrlich gesagt, entrüstet über Ihre Äußerung. Das geht gar nicht. Das ist indiskutabel. Das ist ärztliches Fehlverhalten. Wenn Sie ein NOAK 10-fach überdosieren, bringen Sie auch jemanden um die Ecke. Wir müssen schon wissen, womit wir umgehen und wie wir damit umgehen. Das kann von jedem erwartet werden. Sie haben fünf Tage Zeit. In der randomisierten Studie – da brauchen wir die Quantität nicht zu diskutieren – gab es die Stratifizierung drei bis fünf Tage und fünf Tage. Es gab keinen Unterschied in der Letalität. Ich finde, man kann schon erwarten, dass jemand in fünf Tagen die Interaktionen nachschaut. Ansonsten kann mich so jemand gerne anrufen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Bickel. – Herr Mühlbauer, Sie haben sich gemeldet. Weil Ihnen gerade möglicherweise ärztliches Fehlverhalten, das Sie adressiert hätten, vorgehalten wurde, gebe ich Ihnen die Möglichkeit, sofort darauf zu reagieren. Herr Mühlbauer, bitte.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Das geht ganz schnell. Ich kann Herrn Bickel nur erwidern: Man kann das auch umdrehen und sagen: Wenn man lebenswichtige Medikamente für ein paar Tage absetzen soll, ist das keine Leistung. Ich habe insbesondere die allgemeinärztliche Praxis adressiert mit einer durchschnittlichen Patienten-Arzt/Ärztin-Kontaktzeit in der Größenordnung von drei bis fünf Minuten. Wir wissen aus unserem Beratungstelefon in Bremen, dass wir uns vor Anfragen kaum retten können – ich weiß nicht, wie viele es täglich sind –, weil die Ärzte tatsächlich sagen: Wir haben in diese Datenbank geschaut und sind jetzt

völlig hilflos. Kann man ein Antiepileptikum für fünf Tage absetzen? Ich muss ganz ehrlich sagen: Nein; wenn das jemand tut und ich den als Gutachter in einem Arzthaftungsprozess sehe, dann muss er sich warm anziehen. – Danke schön.

Herr Dr. Bickel (dagnä): Wenn ich ganz kurz darauf antworten darf. – Sie haben recht. Natürlich wäre es ärztliches Fehlverhalten, das abzusetzen. Das ist völlig richtig. Aber ich meine, es ist jedem von uns klar, dass alle, wirklich alle Corona bekommen. Sie werden es nicht nur einmal bekommen, sondern mehrfach. Ich glaube, das hat wirklich jeder verstanden. Das heißt, bei jedem Patienten, der vor einem sitzt, auch wenn ich nur drei bis fünf Minuten habe, sollte ich mir überlegen: Was mache ich, wenn der Corona bekommt? Es sind welche dabei – da gebe ich Ihnen recht –, wo wir das Interaktionsproblem nicht lösen können. Auch wenn wir das Medikament jetzt absetzen, ist es aufgrund der Halbwertszeit nicht lösbar, Amiodaron zum Beispiel. Es ist ein unlösbares Problem. Da gebe ich Ihnen völlig recht. Natürlich wäre es ärztliches Fehlverhalten, das abzusetzen. Das ist ganz klar. Aber ich halte es für falsch, davor zu warnen. Umgekehrt: Wir haben Zeit, und wir müssen uns bei jedem Patienten das fragen. Ein Statin zu pausieren, das ist in den allermeisten Fällen wirklich kein Problem. Das Problem ist also lösbar. Wenn wir jetzt warnen, werden es noch weniger Leute erhalten. Ich glaube, die Kollegen werden dem zustimmen. Wir alle kennen die Hochrisikopatienten im Altersheim. Kein Mensch gibt denen Paxlovid. Es ist zum Wegrennen, muss ich ehrlich sagen. Deswegen glaube ich, mit Warnungen schießen wir in die falsche Richtung. Aufklärung, drei bis fünf Tage Zeit und bei jedem, der vor einem sitzt, überlegen. Wir werden es alle bekommen, nicht nur einmal.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ein paar Daten würden natürlich helfen, was die Interaktionspotenziale angeht, neben wechselseitigen Warnungen, Aufklärungen oder der Androhung von Arzthaftungsprozessen in dem einen oder anderen Fall. Herzlichen Dank, Herr Bickel. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Vielen Dank. – Auch uns treibt das Interaktionspotenzial um. Ich habe die Frage an die Kliniker: Wie geht man mit den DOAKs um? Wie kann man möglicherweise Patienten, die auf DOAKs eingestellt sind, mit Paxlovid behandeln? Darüber hinaus zu den Interaktionen: Gibt es Datenbanken, in denen steht, wie lange man etwas absetzen oder reduzieren soll, beispielsweise was die Dosierung der DOAKs angeht? Ich habe eben von Herrn Professor Wörmann vernommen, dass zum Beispiel die Statine für 10 Tage nicht gegeben werden sollen. Das habe ich mitgenommen. Die DOAKs sind etwas, was ältere Patienten betrifft. Vielleicht könnte man da eine Hilfestellung bekommen, wie sich die Ärzte in der Praxis verhalten sollen. Es geht auch um die Bevorratung für einen selber, fünf Einheiten von Paxlovid gibt es ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann hat das Statin nur als Beispiel gebracht. Ich habe das nicht als in Stein gemeißelte Therapieempfehlung gesehen. Es gibt sicher Statinpatienten, Herr Professor Wörmann, bei denen Sie das aufgrund der Besonderheiten des Einzelfalles nicht tun würden. Vielmehr haben Sie das generell als praxistaugliches Beispiel verwendet. Ausnahmefälle gibt es sicher. Bitte schön, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Genau so. Das ist der Punkt, an dem ich Herrn Bickel relativ nahekomme. Bei uns haben alle Patienten die Nummer, wo Sie sich melden müssen, hämatologisch-onkologische Patienten, wenn sie COVID-19-positiv sind, und sogar schon, wenn sie Symptome haben. Dann gehen wir genau so vor, wie Sie es gesagt haben. Wenn ein Patient aus therapeutischer Sicht ein DOAK bekommt, bei dem es darauf ankommt, wie antikoaguliert er ist, dann kann das die höhere Priorität sein. Dann würden wir uns im Zweifelsfall wahrscheinlich für Remdesivir entscheiden und nicht für Paxlovid, auch wenn der Aufwand groß ist, weil wir intravenös behandeln müssen. Wenn die Indikation klar ist, würden wir ein Virostatikum einsetzen. Wenn es ein Patient ist, der sich am Ende von drei Monaten Prophylaxe nach einer Thrombose befindet, kann ich fünf Tage eher mit dem DOAK aufhören. So kommt meine Priorität da hinein. Das ist das, was ich eben ausdrücken wollte. Ich bin völlig

bei Herrn Bickel, dass die Patienten informiert sein müssen. Dann muss ich eine Entscheidung treffen. Für das, was ich gerade gesagt habe, möchte ich keine Datenbank haben, weil das nicht evidenzbasiert ist. Ich möchte nicht sehen, dass ich nach 90 Tagen absetzen darf und nach 85 Tagen noch nicht. Deswegen kommt die individuelle Abschätzung des Arztes da hinein. Meine Erwartung ist, dass sich die behandelnden Ärzte insoweit auf das weiterhin bestehende Szenario einer COVID-19-Erkrankung bei Hochrisikopatienten einlassen müssen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Mühlbauer.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Es geht ganz schnell. Da kann der Pharmakologe ein bisschen punkten; das ist auch gut beschrieben. Ein Mindestabstand von drei Tagen, besser von fünf Tagen – um Ihre Frage zu beantworten, Frau Bickel – ist erforderlich, weil die Cytochrom-P450-3A-Hemmung mit einer Halbwertszeit in der Größenordnung von zweieinhalb Tagen anhält. Das heißt, zwei bis drei Tage Minimum bis zum Wiederansetzen des Interaktionspartners, besser fünf bis zehn. Da sind wir beieinander. Selbstverständlich sind wir bei einer völlig auslaufenden DOAK- oder NOAK-Therapie beieinander. Wir sind auch bei einem Statin beieinander. Da bin ich sowieso ein bisschen kritisch, wie Sie alle wissen. Aber ich rede von Patienten mit Antiarrhythmika, ich rede von Patienten mit Antiepileptika. Da gibt es überhaupt keine Diskussion, da sage ich: Das ist in der Schnelle der Zeit – Wechsel auf ein anderes Antiepileptikum mit geringerer Interaktionsgefahr oder, oder, oder – in der geforderten Geschwindigkeit nicht zu machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Bickel, ergänzend.

Herr Dr. Bickel (dagnä): Bei den Antiepileptika bin ich in der Tat bei Ihnen. Das ist ein Problem; das sehe ich ein. Bei Statinen etc. ist das lösbar; das wissen wir. Zu den NOAKs haben Sie gefragt, Frau Bickel. Das ist relativ einfach. Es gibt unterschiedliche NOAKs, die Sie einsetzen können. Sie brauchen es nur bei Google einzugeben. Gleich beim ersten Hit gibt es Anweisungen, wie Sie umstellen. Es steht sogar genau drin. Wenn Sie in die Fachinformation der NOAKs schauen, können sie nachlesen, wie genau es umgestellt wird, wenn es umgestellt werden muss. In der Regel gibt man zum Beispiel Edoxaban. Hier können Sie die Dosis halbieren. Das funktioniert gut. Das sind lösbare Probleme. Wenn man es einmal, zweimal, dreimal durchexerziert hat, merkt man sich das einfach.

Bei den Statinen ist es das Simvastatin. Alle anderen Statine spielen eigentlich keine große Rolle. Deren Dosis können Sie einfach halbieren, oder Sie lassen sie weg. Das geht, das ist machbar. Dass das nicht das tägliche Brot von Hausärzten ist, ist mir völlig klar. Ich muss mich entschuldigen, vorhin war es zu emotional. Herr Professor Mühlbauer, bei Ihnen muss ich mich entschuldigen. Ich wollte nicht so emotional sein. Wenn wir jetzt davor warnen, bekommen noch weniger Patienten dieses Medikament. Ich glaube schon, dass es wichtig ist, vor allem in den Altersheimen. Das ist das Hauptproblem. Die Medikation ist bei jedem Hausarzt die gleiche. Die Hausärzte verschreiben in der Regel eine Sorte von Statinen. Das macht es etwas einfacher. Ich denke, es ist wirklich ein lösbares Problem.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Herr Bickel, Sie werden den Artikel von mir in dem Moment zugeschickt bekommen, wenn ich ihn verfasst habe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Alles klar, man tauscht wechselseitig Publikationen aus. Herr Bickel, Sie dürfen nicht so zurückhaltend sein, was die Entschuldigung angeht. Herr Mühlbauer hat sehr pointiert und provokativ vorgetragen. Vor diesem Hintergrund sind wir noch weit von Ordnungsrufen entfernt. – Nun hat Frau Bickel eine weitere Frage.

Frau Bickel: Es mehren sich Berichte über Rebound-Phänomene von der COVID-19-Infektion nach Gabe von Paxlovid. Hier würde ich gerne die Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers erfragen und dann die der Kliniker, wie sie sich das erklären und wie häufig das in der Praxis vorkommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Herr Wörmann hat als Erster die Hand gehoben. Anschließend müsste sich jemand vom pU melden. Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Traditionell beantworte ich nicht Fragen an den pU. Darauf bestehe ich auch. Deswegen beantworte ich nur die Frage an uns. Wir sehen immer wieder Personen, die über fünf Tage mit Paxlovid behandelt werden, die nach 20 Tagen wieder positiv werden. Ob das wirklich ein Rebound ist, mag ich nicht so gerne sagen. Das sind Patienten, bei denen wir offensichtlich den Virus nicht wirklich eradiziert haben. Die meisten dieser Personen sind asymptomatisch. Sie haben, weil sie getestet worden sind, wieder ein positives Phänomen. Die meisten sind nicht so, dass wir sie behandeln müssten. Wir würden es aber tun, wenn es erforderlich wäre. Ja, wir sehen das, aber wir gehen davon aus, dass diese Personen, eben weil sie so immunsupprimiert sind, den Virus nur in der Last so reduziert haben, dass er nicht mehr nachweisbar ist. Deswegen wirkt er negativ. Wenn er über die Schwelle kommt, ist er wieder positiv getestet. Deswegen beobachten wir diese Personen und sehen das. In der initialen Publikation waren es 2 Prozent, auch aus der Mayo Clinic – die größte Serie, die mir bewusst ist – waren es ungefähr 2 Prozent. Das ist nicht ein Riesenphänomen, aber wir haben das präsent und informieren die immunsupprimierten Personen darüber.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Fröling für den pU.

Frau Fröling (Pfizer): Das Phänomen des Virorebounds ist definiert als das Wiederauftreten der Symptome bzw. der erneute Anstieg der Viruslast, das einen positiven Test zur Folge haben kann. Das Phänomen des Rebounds wird unabhängig von antiviralen Therapien beobachtet. So wurde in einer Gruppenanalyse unserer Zulassungsstudie, der EPIC-HR, sowohl im Paxlovid-Arm als auch im Placebo-Arm dieses Phänomen beobachtet in einer niedrigen einstelligen prozentualen Häufigkeit, unter 2 Prozent in beiden Armen. Der Rebound war nicht assoziiert mit schwerer Symptomatik. Generell wird in den Real-World-Daten ein eher heterogenes Bild bezüglich der Inzidenz dieses Rebounds unabhängig von Therapien derzeit beobachtet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Fröling. – Frau Bickel, beantwortet das Ihre Frage?

(Frau Bickel: Ja, vielen Dank!)

Haben Sie weitere Fragen, Frau Bickel?

(Frau Bickel: Wenn ich darf, gerne!)

Sie sind jetzt dran.

Frau Bickel: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens eine weitere Studie nachgereicht. Das ist die EPIC-SR-Studie. Das steht nicht mehr für „High Risk“, sondern für „Standard Risk“. Was sind das genau für Patienten, die Sie in die Teilpopulation eingeschlossen haben, hinsichtlich der Frage, die wir als G-BA beantworten müssen, ob man daraus eine Metaanalyse rechnen kann? – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Cöster, bitte.

Herr Cöster (Pfizer): Wie Sie gesagt haben, haben wir nur die Metaanalysen mit RCT EPIC-HR und RCT EPIC-SR. EPIC-HR kennen Sie aus dem Dossier. Da hatten wir ungeimpfte Patienten mit mindestens einem RKI-Risikofaktor analysiert. Die EPIC-SR-Studie enthält auch geimpfte Patienten. Für den deutschen Versorgungskontext haben wir nun alle Patienten, die relevant sind, identifiziert, und zwar anhand COVRIIN-Therapieempfehlung und der aktuellen S3-Leitlinie. Für ungeimpfte Patienten musste mindestens ein RKI-Risikofaktor vorliegen. Diese waren beispielsweise Alter, BMI über 30, Diabetes, Bluthochdruck oder weitere Komorbiditäten. Für Geimpfte musste Alter über 65 Jahren oder eine Immunsuppression vorliegen. Das heißt, die Definition der Risikofaktoren ist abhängig vom Impfstatus. Jetzt haben wir bei der Studie EPIC-SR insgesamt 100 Patienten identifiziert, die in diese Definition

fallen, wovon 70 als geimpft ... [Tonstörung], Alter über 60 Jahre oder mit einer Immunsuppression dabei waren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Cöster. – Herr Leverkus, haben Sie eine Ergänzung?

Herr Leverkus (Pfizer): Ich hätte eine kleine Ergänzung zum Rebound. Ich wollte darauf hinweisen, dass das in den Studienergebnissen eingepreist war. Die Endpunkte sind signifikant, trotz dieses kleinen Rebounds. Das ist nichts Neues. Aus klinischer Sicht ist das etwas, wo man aufpassen muss. Aus evidenzbasierter Sicht ist das eigentlich kein Effekt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Leverkus. – Frau Nink, dazu.

Frau Nink: Ich hätte konkret eine Nachfrage zu der Studie EPIC-SR, abgesehen davon, dass die Studie nicht vollumfänglich gemäß Modulvorlagen dargestellt ist. Uns hat es sich nicht erschlossen, wie die Population unsere Fragestellung informieren kann. Wie der Name schon sagt: Standard Risk. Ausschlusskriterien der Studie waren medizinische Zustände, die mit einem höheren Risiko zur Entwicklung eines schweren Verlaufs einhergehen. Auf den ersten Blick drängt sich nicht auf, dass man aus dieser Studie eine Teilpopulation für die uns vorliegende Fragestellung operationalisieren könnte. Sie haben beschrieben, dass ein Großteil der Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation geimpft waren. Wir konnten überhaupt nicht erkennen, dass diese geimpften Patienten genau die sind, die wir für die Fragestellung suchen, dass sie ein relevantes Risiko für ein unzureichendes Impfansprechen haben, dass sie unvollständig immunisiert sind, dass sie komplexe Risikofaktoren haben, wir konnten nicht erkennen, ob immunsupprimierte Patienten in dieser Population sind. Vielleicht könnten Sie das näher erläutern. Wir finden es höchst fraglich, dass diese Population unsere Fragestellung informieren kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. – Bitte schön, Herr Cöster.

Herr Cöster (Pfizer): Die Studie EPIC-SR war genauso wie die Studie EPIC-HR in 2021 aufgelegt worden und gestartet worden. Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung lagen die Daten der EPIC-SR-Studie noch nicht vor, weshalb wir sie jetzt für die Stellungnahme für Sie aufbereitet haben. Wir haben versucht, die bestmögliche Evidenz für den deutschen Versorgungskontext darzustellen, nämlich die zwei RCTs, die aktuellen Patienten, die für den deutschen Versorgungskontext relevant sind, abbilden. „Aktuell relevant“ bedeutet, dass wir die COVRIIN-Therapieempfehlung und die S3-Leitlinie herangezogen haben und da die Evidenz dafür gesprochen hat, dass Alter über 65 Jahre und Immunsuppression bei Patienten mit Impfung weiter als Risikofaktoren gelten. Basierend darauf haben wir die Population identifiziert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Cöster. – Herr Wille.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich wollte kurz unterstützen, was Frau Nink gesagt hat. Ich glaube tatsächlich, dass die Studie EPIC-SR für die jetzige Nutzenbewertung absolut nicht verwertbar ist. Mit der Zulassung, die das Mittel jetzt hat, sind die Patienten, die dort aufgenommen worden sind, nach meiner Kenntnis zumindest nicht enthalten. Ich kenne die Daten nicht, die nachgereicht worden sind. Da geht es mir ähnlich wie dem IQWiG. Sie sind aus unserer Sicht tatsächlich nicht verwertbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zu Ihrem Einwurf hat sich Herr Cöster gemeldet.

Herr Cöster (Pfizer): Bei beiden Studien haben wir dafür gesorgt, dass die Patienten für den deutschen Versorgungskontext identifiziert wurden. Von der EPIC-HR-Studie haben wir von den 2.200 Patienten 300 Patienten in unsere Analysen nicht eingeschlossen, weil sie dem RKI-Risikoprofil nicht entsprechen. Bei der Studie EPIC-SR haben wir genauso eine Analyse vorgenommen, welche Patienten in dem Anwendungsgebiet, Patienten mit einem erhöhten Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf, nach den deutschen Standards infrage kommen. Dort haben wir die 100 Patienten identifiziert, die gemäß S3-Leitlinie ein Alter über 65 Jahre

oder Immunsuppression haben, falls sie geimpft sind. Das heißt, wir haben noch einmal neu evaluiert, welche Patienten aus beiden Studien in unser Anwendungsgebiet fallen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Nink, ich glaube, das lassen wir so stehen. Oder haben sie eine Nachfrage?

Frau Nink: Das bestätigt im Prinzip meine Einschätzung, dass genau die mit den komplexen Risikofaktoren oder dem relevanten Risiko für ein unzureichendes Impfansprechen, die, um die es uns geht, in der Studie in dieser Population nicht eingeschlossen wurden. So habe ich es jetzt verstanden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Cöster, letztmalig zur Replik.

Herr Cöster (Pfizer): Wir haben auch Subgruppenanalysen zu komplexen Risikofaktoren, Multimorbiden, durchgeführt. Die hatten wir im Dossier auch dargestellt. Da hatte sich keine Effektmodifikation gezeigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, Sie waren dran. Haben Sie noch eine Frage?

(Frau Bickel: Erst einmal nicht, danke!)

Danke. – Frau Kunz, GKV-SV.

Frau Dr. Kunz: Vielen Dank. – Meine erste Frage geht an die Kliniker, es ist eine Frage zur Baselineserologie. In der Studie hat sich gezeigt, dass die Effekte bei den seropositiven Patienten, die tatsächlich 50 Prozent ausgemacht haben, deutlich geringer waren, sowohl bei der Sterblichkeit als auch bei der Hospitalisierung. Können Sie zur Anwendung in der Versorgung etwas sagen? Wir haben jetzt fast nur noch seropositive Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann hat sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich rede nur über die hämatologisch-onkologischen Patienten. Das Problem, das wir haben, ist: Wir haben keinen Grenzwert für den Titer. Wir wissen nicht, ab welchem Titer jemand nicht geschützt ist. Es gibt große Diskussionen, ob 50 oder 100 Einheiten das Richtige wäre. Deswegen gehen wir bei uns im Moment klinisch vor und messen den Titer nicht vor der Entscheidung. Wenn wir einen immunsupprimierten Patienten haben, den wir als Risikokandidaten für einen schweren Verlauf haben, dann diskutieren wir über Paxlovid oder Remdesivir und machen keine Antikörpertiterbestimmung, eben aus diesen Gründen. Wir haben keine Evidenz, um jemanden damit zu behandeln oder auszuschließen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Dr. Bickel.

Herr Dr. Bickel (dagnä): Das sehe ich ganz genauso. Ich finde es auch richtig so. Wir machen die Titerbestimmung auch nicht; denn man verliert nur unnötig Zeit. Wir kennen den optimalen Titer nicht. Zu Ihrer Frage nach den Antikörpern in einer Studie. Das war der Nucleocapsid-Antikörper. Da geht es nicht um Impfung, sondern es geht darum, ob die Patienten Infektionen haben. Wir können zwei verschiedene Antikörper bestimmen, Nucleocapsid, was bei Infektion positiv wird, oder den Zweigantikörper, der bei Impfung oder bei der Infektion positiv wird. In der Studie ist der Nucleocapsid-Antikörper gemessen worden. Es sind Patienten, die eine Infektion vorher schon durchgemacht haben. Bei den unterschiedlichen Präsentationen, die ich in dieser Studie gesehen habe, war ich immer wieder überrascht, wie ... [Tonstörung]. Da waren zum Teil welche dabei, die präsentiert haben, die gesagt haben: Das zeigt, wie spät die das Medikament in der Infektion erst bekommen, dass die schon Antikörper entwickelt haben. Das ist sicherlich falsch. Es wird leider häufiger so falsch interpretiert. Das sind Menschen, die die Infektion schon durchgemacht haben. Es ist deswegen ein wichtiges Signal, weil uns das einen Hinweis geben könnte, ob Paxlovid bei vollständig geimpften Hochrisikokandidaten sinnvoll ist. Letztlich wissen wir das nicht. Es ist rein spekulativ. Das hat das IQWiG in dem Dossier sehr gut gemacht,

dass sie darüber spekulieren, obwohl das gar nicht die Frage war. Ich finde es gut, dass sie es aufgegriffen haben, weil es die wichtigste Frage ist. Dazu gibt es noch keine Studie. Das heißt, da sind wir wieder bei möglicherweise schwierig zu quantifizierendem Nutzen. Es ist überraschend, dass damals, im Sommer ... [Tonstörung], Patienten schon positive Antikörper hatten. Dass sie einen besseren Outcome haben, zeigt, dass es immunologisch solvent ist. Wir haben in unserem Kommentar dazu geschrieben, dass die STIKO eine einmalige Impfdosis und eine durchgemachte Infektion immunologisch ungefähr als gleichwertig ansieht. Ich glaube, wenn man grob über den Daumen peilt, kann man das klinisch so einschätzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Bickel. – Herr Professor Bauer.

Herr Prof. Dr. Bauer (DGP): Der Einwand ist durchaus berechtigt. Es ist das, was ich damit meinte, ob wir in vier Jahren dieselbe Nutzen-Risiko-Bewertung durchführen, wenn wir in einer endemischen Phase sind. Das wissen wir nicht. Deshalb wäre es wünschenswert, das heute erarbeitete Statement bezüglich der Risiken neu zu bewerten, wenn wir in einer endemischen Phase sind. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Bauer. – Herr Cöster von Pfizer.

Herr Cöster (Pfizer): Der Serostatus wurde bei Studieneinschluss erhoben. In diesem Fall war das im Sommer 2021, also letztes Jahr, bis zum Winter. Das nur als kurze Korrektur, weil damals die Deltavariante vorherrschend war. Wir haben außerdem bei den Effekten keine Effektmodifikationen festgestellt. Das heißt, wir haben in beiden Gruppen ähnliche relative Effekte zugunsten von Paxlovid gesehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Kunz, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Kunz: Vielen Dank. – Was ich jetzt verstanden habe, ist, auch nach dem, was Herr Bickel ausgeführt hat, dass eine Unsicherheit bleibt, ob die Ergebnisse auf die geimpften Patienten übertragbar sind. Bei Patienten, die eine Infektion durchlaufen haben, ob symptomatisch oder asymptomatisch, sieht man, dass die Effekte geringer ausgeprägt sind. Die Unsicherheit, ob die Übertragbarkeit auf die geimpften Patienten ohne Fragezeichen durchgeführt werden kann, bleibt bestehen. So habe ich das jetzt verstanden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bickel.

Herr Dr. Bickel (dagnä): Nicht ganz. Ich würde es eher umdrehen. Die Studie gibt uns keine Auskunft, wie die Wirksamkeit bei Geimpften ist. Das wissen wir nicht. In der Studie waren Ungeimpfte. Dadurch, dass schon 50 Prozent positiv einen Antikörper hatten, hatten sie wahrscheinlich schon einmal die Infektion durchgemacht. Es gibt sicherlich ein paar, die einen positiven Antikörper hatten und nicht infiziert waren, eine Kreuzreaktion mit saisonalen Corona-Viren etc. 50 Prozent ist ein Wort; das sind viele. Das ist ein Hinweis dafür, dass es wirksam sein könnte oder auch genauso wirksam bei Geimpften, aber mehr auch nicht. Das war gerade gut formuliert: Wir müssen es in ein paar Jahren neu untersuchen. Es ist nur ein Hinweis, mehr nicht. Aber schlechter wirksam ist es deswegen wahrscheinlich auch nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wir kommen immer mehr in den Bereich der Unwägbarkeiten. – Ich habe jetzt eine ganze Reihe von Wortmeldungen. Die werde ich alle abarbeiten. Irgendwann müssen wir das finalisieren. Bitte schön, Herr Professor Bauer.

Herr Prof. Dr. Bauer (DGP): Ich glaube, Sie haben Herrn Bickel – er hat es gerade präzisiert – nicht ganz korrekt verstanden. Es geht um den Abstand zwischen Nutzen und Risiko. Herr Mühlbauer hat völlig korrekt gesagt: Wir haben überhaupt keine Daten über das Risiko. Wenn wir ein Antiepileptikum haben und das in den Real-World-Daten zufällig häufig abgesetzt wird, wie viele kommen dann zu Tode, und wie viele haben einen Nutzen von dieser Medikation? Das wird sich noch einmal ändern. Ob man in vier Jahren regelhaft noch Paxlovid bei einem positiven Nachweis von SARS-CoV2 gibt, das kann heute noch nicht zur Diskussion stehen, muss aber wieder zur Diskussion gestellt werden. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Bauer. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Mir ist wichtig, dass Sie das nicht so statisch sehen, Frau Kunz. Wenn ein Patient im letzten Jahr geimpft wurde und im Winter COVID 19 hatte und im Frühjahr eine maligne Erkrankung bekommt und behandelt wird, gilt er bei uns als Hochrisikopatient, egal wie der vorher mit COVID-19 betroffen oder geimpft worden ist. Es tut mir leid, es ist im Moment eine Fluktuation drin. Wenn wir einen Patienten als immunsupprimiert sehen und belastet mit hohem Risiko und schwerem Verlauf, wäre das ein Therapiekandidat für uns.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Dr. Wille.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich wollte auf den Status geimpft und durchgemachte Infektion eingehen. Wir von der AkdÄ sagen gar nicht, dass das Mittel nicht wirkt. Wir weisen nur darauf hin, dass im Grunde die Patienten, die zurzeit für den Einsatz des Mittels anstehen, alte Patienten, gebrechliche Patienten, multimorbide Patienten mit komplexen weiteren Risikofaktoren, in der Studie, die uns vorgelegt ist, bisher nicht enthalten sind oder nicht in ausreichendem Maße. Es waren ein paar Prozent. Die Aussage „erheblicher Zusatznutzen“ kann man aus dieser Datenlage nicht ableiten. Das haben wir dargelegt. Das sind im Grunde nur Beispiele, wir haben Subgruppen dargelegt, einmal die schon angesprochenen viropositiven. Bei uns in der Bevölkerung hat ein Großteil bereits eine Infektion durchgemacht. Der Impfstatus selber liegt bei uns, wenn man zwei Impfungen als vollständig geimpft betrachtet, bei knapp 90 Prozent, aber ein Großteil hat schon eine Infektion durchgemacht. Insofern wissen wir einfach nicht, wie groß der Effekt ist, den dieses Mittel noch bringt. Auf diesen Punkt haben wir Wert gelegt. Wir sehen beim Alter große Unterschiede in der Effektivität. Bezüglich der Mortalität ist das ein Faktor von 10 über oder unter 65 Jahre. Vorher ist die Studie aus Israel angesprochen worden, die die gleichen Hinweise gezeigt hat: dass gerade die über 65-Jährigen profitieren.

Uns geht es vor allen Dingen darum, dass wir den Anhalt – das ist in Ordnung – für einen erheblichen Zusatznutzen nicht nachvollziehen können. Mit den vorliegenden Daten ist nicht beurteilbar, wie groß der Nutzen tatsächlich ist. – Jetzt habe ich ein bisschen vorweggenommen, was ich bei meiner eigentlichen Wortmeldung sagen wollte. Es ging mir gar nicht um Interaktionen. Ich fand ein paar Aussagen zu NOAK und Interaktionen und zu dem Umgang damit etwas gewagt und sportlich. Ich will aber gar nicht weiter darauf eingehen. Zum Ausmaß des Zusatznutzens: Etwas anderes als „nicht quantifizierbar“ – Herr Bickel hat es im Grunde genommen in einem Nebensatz selber so gesagt – kann man dem Mittel mit den vorliegenden Daten nicht zugestehen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Wille. So hatte ich die Einlassungen auch verstanden. Für die heute noch in der Versorgungspraxis relevante Patientengruppe haben wir relativ wenig Daten. Das ist das eigentliche Problem, das sich von dem Interaktionspotenzial ableitet und über viele andere Fragestellungen stellt. – Herr Mühlbauer.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ich mache es ganz kurz und verbinde es mit meinem Schlusswort. Das spart Zeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe Zeit. In meinem Alter haben Sie Zeit, Herr Mühlbauer.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): In den letzten drei Beiträgen ist es sehr klar geworden. Ich glaube, da sehen wir eine gewisse Versöhnlichkeit. Wir reden in der Nutzenbewertung nicht über die hochbetagten, multimorbiden Patienten von Herrn Kollegen Bickel. Wir reden nicht ausschließlich über die, die im Laufe ihrer dritten Corona-Infektion noch zusätzlich eine onkologische Erkrankung bekommen, Patienten von Herrn Wörmann. Wir reden über die Patienten in der Zulassung, in der Indikation. Da reden wir über ein Vielfaches der genannten

Patienten von Herrn Bickel und von Herrn Wörmann. Da müssen wir letztendlich ansetzen und sagen: Das ist der deutsche Versorgungsalltag. Frau Kunz hat völlig richtig angemerkt, die Seropositiven hatten einen deutlich niedrigeren Effekt, sogar in dieser Studie, egal wie die Studie zu unserem Versorgungsalltag passt oder nicht. Auf jeden Fall reduziert das noch einmal ganz erheblich den positiven Effekt im deutschen Versorgungsalltag. Ich rede eben nicht über die Patienten von Herrn Bickel und von Herrn Wörmann, die mehrfach adressiert wurden. Ich würde überhaupt nicht widersprechen, dass ich einen Therapieversuch unternehmen würde, wenn er sich von den Wechselwirkungen her darstellen lässt. Wir reden von der Indikation. Danach kommen fast alle Patienten in Deutschland infrage, allein schon, wenn sie über 60 sind. Die Diskussion 65 oder 60 haben wir gar nicht aufgemacht. Das lassen wir erst einmal stecken. Alle die, die älter sind oder einen mäßigen Adipositas haben – zwei Drittel aller Deutschen laufen mit einem BMI von 27 herum –, sind alle drin. Dementsprechend ist die Position der AkdÄ ganz zurückgelehnt: Wir sehen die positiven Effekte dieses Medikaments, aber wir sehen sie keineswegs für die große Population der amtlichen Zulassung. Deshalb sagen wir: Dieser Zusatznutzen ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht quantifizierbar im Sinne der Zulassung. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, dazu.

Frau Bickel: Herr Professor Mühlbauer, ich habe den IQWiG-Bericht anders verstanden. Die differenzieren sehr wohl. Sie sagen, das Zulassungsgebiet sind die, die ein hohes Risiko für einen schweren Verlauf haben. Die eigentlich Geimpften, die nicht weitere Risikofaktoren haben, sind im Anwendungsgebiet gar nicht umfasst. Das IQWiG macht einen Evidenztransfer auf die Patienten mit einem hohen Risiko, die von Herrn Dr. Bickel und Herrn Professor Wörmann adressiert worden sind. Ich habe den Bericht nicht so verstanden, wie Sie es gerade dargestellt haben. So haben wir die Antikörpertherapien bewertet. Das ist kein neues Bewertungsverfahren. Wir haben Remdesivir bewertet, wir haben Ronapreve bewertet, wir haben Sotrovimab bewertet. Es ist die vierte Bewertung; das IQWiG geht genau gleich vor. Letztendlich unterscheiden sich die nicht wirklich, nur sehen wir hier, dass die Wirksamkeit bei Omikron noch erhalten ist. Das war bei den Antikörpertherapien nicht der Fall.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. Ich will das jetzt nicht kommentieren. Wenn ich es kommentieren müsste, würde ich sagen: Ja, ich habe das beim IQWiG auch so gelesen. Dem müssen wir noch nachgehen. – Herr Cöster wird uns jetzt aufklären.

Herr Cöster (Pfizer): Ich wollte ein paar Worte zur Metaanalyse sagen. Bei den EPIC-SR-Patienten haben wir genau die eben angesprochenen Patienten, nämlich geimpft und über 65 Jahre oder Immunsuppression, auch weitere Komorbiditäten konnten vorhanden sein. Obwohl die Patientenpopulation klein war, haben wir die gleichgerichteten Effekte gesehen. Wir haben bei EPIC-HR und EPIC-SR gleiche Effekte gesehen, sodass wir davon ausgehen, dass man die Effekte übertragen kann. Das genau ist der Punkt, den wir in der Gesamtschau ableiten, nämlich dass man dort eine Übertragbarkeit hat.

Man kann noch sehen, dass sich das Ganze in der Real-World-Evidenz oder im Versorgungsalltag widerspiegelt, beispielsweise die israelische Studie, die am Anfang genannt wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Nink, dazu.

Frau Nink: Frau Bickel hat freundlicherweise schon erläutert, wie der IQWiG-Bericht zu verstehen ist. Wir haben das schon über mehrere Verfahren diskutiert. Ich sage es gerne noch einmal, deswegen auch die Diskussion zu der Studie SR. Geimpfte Patienten sind in der Studie HR nicht enthalten, in der SR waren es ein paar. Wir würden nur dann davon ausgehen, dass geimpfte Patienten im Anwendungsgebiet sind, wenn sie ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf haben, wenn sie ein relevantes Risiko für ein unzureichendes Impfansprechen haben, komplexe Risikofaktoren oder eine unvollständige Immunisierung.

Das sind zum Beispiel die Patientinnen und Patienten von Herrn Wörmann, nicht alle geimpften Patienten mit einem Risikofaktor nach RKI.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. – Frau Kunz, Sie waren noch mit dem Fragerecht ausgestattet.

Frau Dr. Kunz: Vielen Dank. – Ich würde gerne dazu ausführen. Ich möchte mich Herrn Mühlbauer anschließen. Im Gegensatz zu den Verfahren, die wir bisher bewertet haben, hatten wir vorher noch nicht die Informationen zu Patienten mit einem positiven Serostatus. Diese Informationen lagen in den vorherigen Verfahren nicht vor. Insofern ist das hier schon ein anderer Fall und eine andere Konstellation. Da muss man anders herangehen. Aus unserer Sicht ist es auch schwierig, über alle vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten ein gleiches Ausmaß auszusprechen. Wir sehen die gleichen Probleme, die auch Herr Professor Mühlbauer schon angesprochen hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir müssen uns überlegen, ob wir hier eine AG-Diskussion führen wollen. Wenn wir das wollen, lasse ich Frau Nink sofort darauf antworten, bevor Sie zu einer weiteren Frage kommen. Wenn Sie das nicht möchten, müsste Frau Nink adressieren, ob sie diese methodische Frage, die wir in der AG besprechen, vertiefen will. Wie gesagt, die Teilnehmenden der nächsten Anhörung können warten, sie warten schon seit 10 Minuten. Das ist mir ziemlich egal. Jedoch sind wir in der Anhörung, nicht in der AG. – Fahren Sie bitte fort, Frau Kunz.

Frau Dr. Kunz: Vielen Dank. – Meine zweite Frage wurde schon beantwortet. Da ging es um die Patienten über 65 bzw. um die Patienten unter 65 und die gezeigten Unterschiede in der Wirksamkeit. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Nink, machen wir das in der AG, oder wollen Sie sich jetzt äußern?

Frau Nink: Ich bin jetzt gerade überfragt, worum es konkret geht. Ich würde vorschlagen, es in die AG zu vertagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das würde ich auch sagen, sonst machen wir demnächst Anhörung, AG und finale Unterausschusssitzung in einem. Dann wird das alles viel einfacher. Dann können wir montags jeweils nur einen Wirkstoff behandeln und sind abends um 10 Uhr durch. Anschließend schreiben wir den Beschluss und sind fertig. Die Pfeile müssen wir dann noch malen, aber das schaffe ich abends noch. – Herr Wille, Sie hatten eben, als Sie die Gunst des Wortes hatten, auf Ihr Hauptanliegen hingewiesen. Sie sind der nächste Redner, aber ich glaube, Sie haben das schon abgearbeitet.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Es ist weitgehend abgearbeitet. Ich war an einigen Stellen nicht schnell genug. Ich wollte ganz kurz etwas zum Evidenztransfer sagen. Wir würden uns dem anschließen. Es ist nicht so, dass wir den nicht grundsätzlich für vertretbar halten. Uns geht es darum, dass man zum Ausmaß des Effektes keine ausreichenden Daten dafür hat, dass man den Evidenztransfer von dieser gar nicht untersuchten Patientengruppe auf „erheblich“ setzt. Das ist unser Punkt. Der Anhalt für die Sicherheit der Aussagen ist völlig okay. Aber wir halten es nicht für vertretbar und auch nicht für nachvollziehbar, dass man nur aufgrund des Evidenztransfers zu einem erheblichen Zusatznutzen kommt. Denn dieser steht auf wackligen Beinen. Das wollte ich ergänzen. Der Rest ist tatsächlich weitgehend abgearbeitet und von irgendjemandem schon gesagt worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Wille. – Ich schaue in die Runde: keine weiteren Anmerkungen mehr. Herr Leverkus, Sie sind der nächste Redner auf meinem Zettel. Zugleich gebe ich Ihnen die Gelegenheit zu einem abschließenden Wort. Ich spreche bewusst nicht von einem „letzten Wort“; das hört sich so negativ an, und wir sind positive Menschen. Bitte schön, Herr Leverkus.

Herr Leverkus (Pfizer): Vielen Dank, Herr Vorsitzender! Vielen Dank, sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die interessante Diskussion. Ich möchte auf zwei Punkte eingehen. Das eine ist der Evidenztransfer. Die Patienten, die wir in der SR-Studie hatten, waren die einzigen Patienten, die geimpft waren. Die wollten wir Ihnen zur Verfügung stellen, um den Evidenztransfer, den das IQWiG durchgeführt hat, zu unterstützen. Die Hypothese ist im Prinzip eher die, dass die mit den niedrigen Risikofaktoren geringere Effekte haben. Aber wenn die mit den niedrigen Risikofaktoren die gleichen relativen Risiken zeigen wie bei der anderen Gruppe, dann ist es eher plausibel, dass das ähnlich ist und dass der Evidenztransfer, den das IQWiG durchgeführt hat, im Prinzip etwas Vernünftiges ist.

Punkt zwei. Bei den Serostatussachen, Frau Kunz, können wir in der EPIC-HR-Studie keine großen Unterschiede feststellen. Die relativen Unterschiede, die Grundlage der Nutzenbewertung sind, sind 1 : 6 bzw. 1 : 4, also ziemlich ähnlich. Die absoluten Risiken sind bei denen, die einen positiven Serostatus haben, geringer, denn in der Placebogruppe sind weniger Patienten, die eine Infektion und Hospitalisierung bekommen. Das ist wohl richtig. Aber die relativen Risiken, die Grundlage der Bewertung sind, sind sehr ähnlich. Da sehen wir nicht so große Unterschiede. – Das war im Detail.

Wir sehen im Prinzip, dass die Wirksamkeit von Paxlovid in den RCTs belegt ist, genauso wie die Sicherheit. Es ist ein wirksames und sicheres Medikament. Wir hatten eine große Diskussion über Interaktionen. Das ist natürlich die Aufgabe der Kliniker. Ich habe gehört, dass das ärztliche Handeln viele Sachen in den Griff bekommen kann und dass es gerade für vulnerable Patienten in Altersheimen und auch die in den onkologischen Praxen ein hilfreiches Medikament sein kann. Von daher denke ich, dass Paxlovid einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen in der Nutzenbewertung gezeigt hat. Ich möchte mich bei allen für die Diskussion bedanken. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Leverkus, herzlichen Dank an die Experten aus der Klinik, an die Fragesteller! Es war teilweise emotional und ein bisschen heftig. Wir werden das in der AG und im Unterausschuss noch behandeln, was heute hier diskutiert worden ist. Ich wünsche denjenigen, die uns bei der nächsten Anhörung nicht folgen, weil sie nicht als Sachverständige anwesend sind, einen schönen Resttag.

Ich schließe damit diese Anhörung.

Schluss der Anhörung: 15:45 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2021-B-351 PF-07321332/Ritonavir

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Nirmatrelvir/Ritonavir Behandlung von Erwachsenen mit COVID-19

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

- Remdesivir, Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vom 16. September 2021
- Remdesivir, Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vom 7. Juli 2022

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nirmatrelvir/ Ritonavir N/N Paxlovid®	Anwendungsgebiet laut Zulassung: Paxlovid wird angewendet zur Behandlung einer Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19- Verlauf zu entwickeln
Dexamethason H02AB02 Dexa inject JENAPHARM®	Dexa 4/8/40/100 mg inject JENAPHARM wird angewendet zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg), die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert.
Casirivimab/ Imdevimab N/N Ronapreve®	<ul style="list-style-type: none"> - Behandlung einer Coronavirus-2019-Erkrankung (COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht. - Prophylaxe von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht.
Remdesivir J05AB16 Veklury®	Veklury wird angewendet zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei: <ul style="list-style-type: none"> - Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von 12 bis unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn) - Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.
Regdanvimab N/N Regkirona®	Regdanvimab wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit bestätigter Coronavirus-2019-Erkrankung (COVID-19), die keine Sauerstoffsubstitution benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung haben.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Sotrovimab N/N Xevudy®	Xevudy ist zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Coronavirus-Krankheit-2019 (coronavirus disease 2019, COVID-19) indiziert, die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben
Anakinra L04AC03 Kineret®	Kineret wird angewendet zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr (Low- oder High-Flow-Sauerstofftherapie) benötigen und bei denen das Risiko für eine Progression zu einer schweren respiratorischen Insuffizienz besteht, bestimmt anhand einer Plasmakonzentration des löslichen Urokinase-Plasminogen-Aktivator-Rezeptors (suPAR) von ≥ 6 ng/ml.
Tocilizumab L04AC07 RoActemra®	RoActemra ist zur Behandlung einer Coronavirus-2019-Erkrankung (COVID-19) bei Erwachsenen angezeigt, die systemische Corticosteroide erhalten und eine zusätzliche Sauerstofftherapie oder maschinelle Beatmung benötigen.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGBV

Vorgang: 2021-B-351 (PF-07321332/Ritonavir)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 12.04.2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	26
3.3 Leitlinien.....	37
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	88
Referenzen	92

Abkürzungsverzeichnis

ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CoV	Coronavirus
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
ECMO	Extracorporeal Mechanical Oxygenation
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
HFNC	High-Flow Nasal Cannula
HR	Hazard Ratio
ICU	Intensive Care Unit
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IMV	invasive mechanical ventilation
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MAGIcapp	Making GRADE the Irresistible Choice
MD	Mean Difference
MERS	Middle East Respiratory Syndrome
nCoV-2019	novel Coronavirus-2019
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIPPV	Non-Invasive Positive Pressure Ventilation
NMBA	Neuromuscular blocking agents
OR	Odds Ratio
PEEP	Positive Endexpiratory Pressure
Ppla	Plateau pressures
RCT	Randomized Controlled Trial
ROB-2	Risk of bias tool 2
ROBINS-I	Risk of Bias Instrument for Non-randomized Studies – of Interventions
RR	Relatives Risiko
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SpO ₂	percentage of oxyhemoglobin saturation
SSC	Surviving Sepsis Campaign
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung von COVID-19

Hinweise zur Synopse:

- Remdesivir, Dexamethason, Casirivimab/Imdevimab, Regdanvimab, Sotrovimab, Anakinra und Tocilizumab sind zum Zeitpunkt der Erstellung der vorliegenden Synopse zugelassene Medikamente in Deutschland. Identifizierte Quellen zu diesen Wirkstoffen sind sowohl im Kapitel der systematischen Reviews, als auch im Kapitel der Leitlinien dargestellt.
- Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind primär über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Indikation COVID-19 durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 09.02.2021 durchgeführt, die folgenden am 06.09.2021 und 01.04.2022. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 4761 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 42 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Ansems K et al., 2021 [3].

Remdesivir for the treatment of COVID-19 (Review)

Fragestellung

To assess the effects of remdesivir compared to placebo or standard care alone on clinical outcomes in hospitalised patients with SARSCoV-2 infection, and to maintain the currency of the evidence using a living systematic review approach.

Methodik

Population:

- Hospitalised adults with confirmed SARS-CoV-2 infection

Intervention:

- remdesivir

Komparator:

- placebo or standard care alone

Endpunkte:

- All-cause mortality at up to day 28, day 60, time-to-event, and at hospital discharge.
- Clinical status, assessed by need for respiratory support with standardised scales (e.g. WHO Clinical Progression Scale (WHO 2020d), WHO Ordinal Scale for Clinical Improvement (WHO 2020d) at up to day 28, day 60, and up to longest followup), including:
 - improvement of clinical status: liberation from invasive mechanical ventilation in surviving participants; ventilator-free days; duration to liberation from invasive mechanical ventilation; liberation from supplemental oxygen in surviving participants; duration to liberation from supplemental oxygen.
 - worsening of clinical status: new need for mechanical ventilation (defined as high-flow oxygen, non-invasive, or invasive mechanical ventilation); new need for invasive mechanical ventilation; new need for non-invasive mechanical ventilation or highflow oxygen; new need for oxygen by mask or nasal prongs.
- Need for dialysis at up to day 28.
- Quality of life, including fatigue and neurological status, assessed with standardised scales (e.g. WHOQOL-100) at up to seven days, up to 30 days, and longest follow-up available.
- Need for admission to ICU
- Duration of ICU length of stay, or time to discharge from ICU.
- Duration of hospitalisation, or time to discharge from hospital.
- Viral clearance, assessed with reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) test for SARS-CoV-2 at baseline, up to 3, 7, and 15 days.
- Serious adverse events and adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- We searched the Cochrane COVID-19 Study Register (which comprises the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), PubMed, Embase, ClinicalTrials.gov, WHO International Clinical Trials Registry Platform, and medRxiv) as well as Web of Science (Science Citation Index Expanded and Emerging Sources Citation Index) and WHO COVID-19 Global literature on coronavirus disease to identify completed and ongoing studies without language restrictions. We conducted the searches on 16 April 2021.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Risk of bias (RoB 2) tool, Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- five RCTs with 7452 participants diagnosed with SARS-CoV-2 infection in the review (Beigel 2020; Spinner 2020; Wang 2020; Mahajan 2021; WHO Solidarity Trial Consortium 2021).

Charakteristika der Population:

Table 3. Overview of included studies

	Beigel 2020 ^a	Spinner 2020	Wang 2020	WHO Solidarity Trial Consortium 2021	Mahajan 2021
(By date of publication)					
Setting	<ul style="list-style-type: none"> • Inpatient • Multinational 	<ul style="list-style-type: none"> • Inpatient • Multinational 	<ul style="list-style-type: none"> • Inpatient • China 	<ul style="list-style-type: none"> • Inpatient • Multinational 	<ul style="list-style-type: none"> • Inpatient • India
Design	<ul style="list-style-type: none"> • Randomised • Double-blind • Placebo-controlled 	<ul style="list-style-type: none"> • Randomised • Open-label • Controlled 	<ul style="list-style-type: none"> • Randomised • Double-blind • Placebo-controlled 	<ul style="list-style-type: none"> • Randomised • Open-label • Controlled 	<ul style="list-style-type: none"> • Randomised • Open-label • Controlled
Study protocol	Reported	Reported	Reported	Reported	Not reported
Statistical analysis plan	Reported	Reported	Reported	Reported	Not reported
Intervention (remdesivir)	10	5 or 10	10	10	5
(duration of application (days))					
Control	SoC	Placebo + SoC	Placebo + SoC	SoC	SoC
Allocated participants (n)	1062	596	236	5475	82
Number of participants per trial arm (allocated/evaluated)	Intervention: 541/541 Placebo + SoC: 521/521	5-day intervention: 199/191 10-day intervention: 197/193 SoC: 200/200	Intervention: 158/158 Placebo + SoC: 78/78	Intervention: 2750/2743 SoC: 2725/2708	Intervention: 41/34 SoC: 41/36

Qualität der Studien:

- risk of bias siehe Anhang Abbildung 2



Studienergebnisse:

Remdesivir compared to placebo or standard care alone for hospitalised adults with confirmed SARS-CoV-2 Infection

Patient or population: hospitalised adults with confirmed SARS-CoV-2 Infection

Settings: in-hospital

Intervention: remdesivir (10 days)

Comparator: placebo or standard care alone

Outcomes	Anticipated absolute effects		Relative effect 95% CI	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk					
	Placebo or standard care alone	Risk difference with remdesivir				
All-cause mortality at up to day 28	108 per 1000 ^l	8 fewer per 1000 (21 fewer to 7 more)	RR 0.93 (0.81 to 1.06)	7142 (4 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE Due to serious imprecision ¹	Remdesivir probably makes little or no difference to all-cause mortality.
Improvement of clinical status: duration to liberation from invasive mechanical ventilation at up to day 28	2 studies reported this outcome as median, which could not be included in meta-analysis. 1 study reported a median of 17 days (IQR 9 to 28) in the remdesivir group and 20 days (IQR 8 to 28) in the control group (rate difference -3.0, 95% CI -9.3 to 3.3). The other study reported a median of 7 days (IQR 4 to 16) in the remdesivir group and 15.5 days (IQR 6 to 21) in the control group (rate difference -4.0, 95% CI -14 to 2).			1298 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ LOW Due to serious risk of bias and serious imprecision ^{2,3}	Remdesivir may have little or no effect on improvement of clinical status: duration to liberation from invasive mechanical ventilation.
Improvement of clinical status: duration to liberation from supplemental oxygen at up to day 28	3 studies reported this outcome as median, which could not be included in meta-analysis. 1 study reported a median of 13 days (IQR 5 to 28) in the remdesivir group and 21.0 days (IQR 8 to 28) in the control group (rate difference -8.0, 95% CI -11.8 to -4.2). 1 study reported a median of 19 days (IQR 11 to 30) in the remdesivir and 21 days (IQR 14 to 30.5) in the control group (rate difference -2, 95% CI -6 to 1). The third study reported time to room air regardless of the initial respiratory support: 4 days (IQR 2 to 6) in the remdesivir group and 6 days (IQR 4 to 14) in the control group (HR 1.93, 95% CI 1.11 to 3.36).			1691 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Due to serious risk of bias, serious imprecision, and other considerations ^{2,4,5}	We are uncertain as to whether remdesivir increases or decreases the chance of clinical improvement: duration to liberation from supplemental oxygen.



Clinical worsening: new need for mechanical ventilation at day 28 (defined as high-flow oxygen, non-invasive, or invasive mechanical ventilation)	131 per 1000	29 fewer per 1000 (68 fewer to 32 more)	RR 0.78 (0.48 to 1.24)	6696 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW	We are very uncertain as to whether remdesivir decreases or increases the risk of clinical worsening: new need for mechanical ventilation.
Clinical worsening: new need for invasive mechanical ventilation at up to day 28	152 per 1000	67 fewer per 1000 (90 fewer to 35 fewer)	RR 0.56 (0.41 to 0.77)	1159 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ LOW	Remdesivir may decrease the risk of clinical worsening: new need for invasive mechanical ventilation.
Clinical worsening: new need for non-invasive mechanical ventilation or high-flow oxygen at up to day 28	241 per 1000	72 fewer per 1000 (118 fewer to 5 fewer)	RR 0.70 (0.51 to 0.98)	573 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW	We are very uncertain as to whether remdesivir decreases or increases the risk of clinical worsening: new need for non-invasive mechanical ventilation or high-flow oxygen.
Clinical worsening: new need for oxygen by mask or nasal prongs at up to day 28	444 per 1000	84 fewer per 1000 (204 fewer to 98 more)	RR 0.81 (0.54 to 1.22)	138 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW	We are very uncertain as to whether remdesivir decreases or increases the risk of clinical worsening: new need for oxygen by mask or nasal prongs.
Quality of life	NA	NA	NA	NA	NA	None of the included studies reported quality of life, therefore we do not know whether remdesivir has any impact on this outcome.
Serious adverse events at up to day 28	253 per 1000	63 fewer per 1000 (94 fewer to 25 fewer)	RR 0.75 (0.63 to 0.90)	1674 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	Remdesivir probably decreases the risk of serious adverse events.
Adverse events (any grade) at up to day 28	587 per 1000	29 more per 1000 (82 fewer to 158 more)	RR 1.05 (0.86 to 1.27)	1674 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW	We are very uncertain as to whether remdesivir increases or decreases adverse events (any grade).

CI: confidence interval; HR: hazard ratio; IQR: interquartile range; NA: not applicable; RCT: randomised controlled trial; RR: risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of effect.

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

i. All-cause mortality at hospital discharge: RR 0.98, 95% CI 0.84 to 1.14; 1 study, 5451 participants; I² not applicable. All-cause mortality (time-to-event): HR 0.93, 95% CI 0.80 to 1.07; 2 studies, 6513 participants; I² = 57%.

¹Downgraded one level due to serious imprecision because of wide confidence intervals in the studies and the 95% confidence interval includes both benefits and harms.

²Downgraded one level due to serious imprecision because the 95% confidence interval includes both benefits and harms.

³Downgraded one level due to serious risk of bias because of competing risk of death.

⁴Downgraded one level due to serious risk of bias because of inadequate blinding of participants, personnel, and outcome assessors and possible deviation in time point of measuring in one study, and competing risk of death.

⁵Downgraded one level due to other considerations, as studies reported outcomes differently because of missing standards.

⁶Downgraded one level due to serious inconsistency because of statistical heterogeneity (I² = 85%).

⁷Downgraded two levels due to serious imprecision because of few participants and data from only one study.

⁸Downgraded two levels due to very serious imprecision because of wide confidence intervals and data from only one study.

⁹Downgraded one level due to serious inconsistency because of statistical heterogeneity (I² = 77%).

- There was limited evidence for a beneficial effect of remdesivir on mortality in a subset of 435 participants who received low flow oxygen at baseline in one study (RR 0.32, 95% CI 0.15 to 0.66). We could not confirm this finding due to restricted availability of relevant subgroup data from other studies.

Anmerkung/Fazit der Autoren

We found moderate-certainty evidence that remdesivir probably has little or no effect on all-cause mortality at up to 28 days in hospitalised individuals with moderate and severe COVID-19. We were unable to perform meta-analysis of clinical improvement parameters, but

considering the data provided, remdesivir may have little or no effect on the duration to liberation from invasive mechanical ventilation. We are uncertain whether remdesivir increases or decreases the chance of clinical improvement in terms of duration to liberation from supplemental oxygen at up to day 28 given the very low certainty of the evidence. We found low-certainty evidence that remdesivir may decrease the risk of new need for invasive mechanical ventilation. However, we are very uncertain whether remdesivir affects the overall risk for clinical worsening. There were insufficient data available to examine the effect of remdesivir on mortality across subgroups defined by respiratory support at baseline. Remdesivir probably decreases the rate of serious adverse events; however, due to inconsistent reporting of safety data, the evidence regarding the effect of remdesivir is very uncertain when pooling any grade of adverse events. Due to incompleteness of subgroup data, we are uncertain whether there is a possible benefit of remdesivir for the treatment of COVID-19 patients receiving lowflow oxygen therapy only.

Kommentare zum Review

SR mit vergleichbarer Methodik und vergleichbaren Ergebnissen

- Tanni SE et al., 2022 [34]. Use of remdesivir in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis.
 - Im Vergleich zu Ansems et al., konnte eine weitere Studie gefunden werden, die Studie von Ader et al. mit knapp über 800 Teilnehmenden.
 - Es zeigte sich kein Vorteil bei OS
 - Es wurde ein statistisch signifikanter Vorteil von Remdesivir bei clinical recovery gezeigt
 - Ein Vorteil bei SUE wurde anders als in Ansems et al. nicht gezeigt. Dies liegt vermutlich maßgeblich an der Hinzunahme der Studie von Ader et al.
- Al-Abdouh A et al., 2021 [2]. Remdesivir for the treatment of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.
 - Zusätzlich wurde statistisch signifikanter Vorteil von Remdesivir bei clinical recovery gezeigt („Patients were considered to be recovered in our study if they were discharged alive from the hospital or were admitted without oxygen requirements (for infection control purposes)“
- Singh S et al., 2021 [31]. Efficacy and safety of remdesivir in COVID-19 caused by SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis.
 - Zusätzlich wurde statistisch signifikanter Vorteil von Remdesivir bei clinical recovery gezeigt
- Verdugo-Paiva F et al., 2021 [38]. Remdesivir for the treatment of COVID-19: a living systematic review.
- Kaka AS et al., 2021 [17]. Major Update: Remdesivir for Adults With COVID-19 : A Living Systematic Review and Meta-analysis for the American College of Physicians Practice Points
- Juul S et al., 2021 [16]. Interventions for treatment of COVID-19: Second edition of a living systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses (The LIVING Project)
- Okoli GN et al., 2021 [27]. Remdesivir for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials.

Davidson M et al., 2022 [10].

Interleukin-1 blocking agents for treating COVID-19.

Fragestellung

To assess the effects of IL-1 blocking agents compared with standard care alone or with placebo on effectiveness and safety outcomes in people with COVID-19.

This review is part of a larger project: the COVID network meta-analysis (COVID-NMA) initiative (Boutron 2020a). The COVIDNMA initiative provides decision-makers with a complete, high-quality and up-to-date mapping and synthesis of evidence on interventions for preventing and treating COVID-19. We developed a master protocol on the effect of all interventions for preventing and treating COVID-19 (Boutron 2020b) and a specific protocol for IL-1 blocking agents detailed in the methods section. Our results are made available and updated weekly on the COVID-NMA platform at covid-nma.com.

This living review focuses on SARS-CoV-2 and does not consider studies evaluating treatment with IL-1 blocking agents for other coronavirus infections affecting humans.

Methodik

Population:

- children or adults with suspected, probable, or confirmed COVID-19

Intervention:

- anakinra (interleukin-1 receptor antagonist);
 - canakinumab (human anti-IL-1\ monoclonal antibody);
 - riloncept (interleukin-1 blocker)
- Aufgrund des Zulassungsstatus werden nur die Ergebnisse von Anakinra dargestellt

Komparator:

- standard care alone or with placebo;
- standard of care as defined by trialists.

Endpunkte:

- Clinical improvement (D28/ \geq D60) defined as a hospital discharge or improvement on the scale used by trialists to evaluate clinical progression and recovery.
- WHO Clinical Progression Score of level 7 or above (i.e. mechanical ventilation +/- additional organ support (extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), vasopressors or dialysis) or death (D28/ \geq D60).
- All-cause mortality (D28/ \geq D60).
- (Serious) adverse events (S)(AEs)
- Time to clinical improvement
- Time to WHO Clinical Progression Score of level 7 or above
- Time to death

Recherche/Suchzeitraum:

- We searched the following databases on 5 November 2021.
 - The L-OVE platform (app.iloveevidence.com/covid19), every working day since 7 September 2020.
 - The Cochrane COVID-19 Study Register (covid-19.cochrane.org/), weekly since 7 September 2020.
- Weitere bis 3 November 2021.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias 2 (RoB 2)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- We included seven reports of six RCTs (five published in peer-reviewed journals and one reported as a preprint) evaluating IL-1 blocking agents. Four RCTs evaluated anakinra (Declercq COVAID 2021; Derde REMAP-CAP 2021; Kyriazopoulou SAVE-MORE 2021; Mariette CORIMUNO-19 Collaborative 2021), and two evaluated canakinumab (Caricchio CAN-COVID 2021; Cremer Three C Study 2021).

Charakteristika der Population:

- four RCTs, 1633 randomised participants assessing anakinra
- Participants had moderate disease (Mariette CORIMUNO-19 Collaborative 2021), mild to severe disease (Kyriazopoulou SAVE-MORE 2021), moderate to critical disease (Declercq COV-AID 2021), severe to critical disease (Derde REMAP-CAP 2021).
- The percentage of participants on oxygen at baseline but not intubated was respectively 67% (Derde REMAP-CAP 2021), 87% (Declercq COV-AID 2021), 94% (Kyriazopoulou SAVE-MORE 2021) and 100% (Mariette CORIMUNO-19 Collaborative 2021). The percentage of participants intubated was 11% (Declercq COV-AID 2021), 33% (Derde REMAP-CAP 2021), and none
- Anakinra was compared to placebo in one trial (Kyriazopoulou SAVE-MORE 2021), and compared to standard care in three trials (Declercq COV-AID 2021; Derde REMAP-CAP 2021; Mariette CORIMUNO-19 Collaborative 2021).
- In the four trials reporting on anakinra, three trials reported on the administration of remdesivir at baseline (Declercq COV-AID 2021; Derde REMAP-CAP 2021; Kyriazopoulou SAVE-MORE 2021). In all trials, the use of remdesivir was balanced, i.e. 73% vs 70% (Kyriazopoulou SAVE-MORE 2021), 30% vs 26% (Derde REMAP-CAP 2021), 7% vs 4% (Declercq COV-AID 2021).

Qualität der Studien:

- Low to some concerns

Studienergebnisse:

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with standard care/ placebo	Risk with anakinra			
Clinical Improvement D28	737 per 1000	796 per 1000 (715 to 884)	RR 1.08 (0.97 to 1.20)	837 (3 RCTs) ^a	⊕⊕⊕⊕ moderate ^b
Clinical Improvement D60 or above	847 per 1000	788 per 1000 (661 to 949)	RR 0.93 (0.78 to 1.12)	115 (1 RCT) ^c	⊕⊕⊕⊕ very low ^{d,e}
WHO Clinical Progression Score of level 7 or above D28	167 per 1000	112 per 1000 (60 to 204)	RR 0.67 (0.36 to 1.22)	722 (2 RCTs) ^f	⊕⊕⊕⊕ low ^{g,h}
WHO Clinical Progression Score of level 7 or above D60 or above	103 per 1000	56 per 1000 (31 to 99)	RR 0.54 (0.30 to 0.96)	606 (1 RCT) ⁱ	⊕⊕⊕⊕ low ^{e,j}
All-cause mortality D28	104 per 1000	71 per 1000 (35 to 144)	RR 0.69 (0.34 to 1.39)	722 (2 RCTs) ^f	⊕⊕⊕⊕ low ^k
All-cause mortality D60 or above	262 per 1000	270 per 1000 (178 to 408)	RR 1.03 (0.68 to 1.56)	1633 (4 RCTs) ^l	⊕⊕⊕⊕ very low ^{h,m,n}
Adverse events	713 per 1000	727 per 1000 (670 to 792)	RR 1.02 (0.94 to 1.11)	722 (2 RCTs) ^f	⊕⊕⊕⊕ moderate ^{b,o}
Serious adverse events	247 per 1000	235 per 1000 (143 to 385)	RR 0.95 (0.58 to 1.56)	722 (2 RCTs) ^f	⊕⊕⊕⊕ low ^{h,o,p}
Time to clinical Improvement Follow-up: 28 to 90 days	762 per 1000 ^q	784 per 1000 (729 to 836)	HR 1.07 (0.91 to 1.26)	1633 (4 RCTs) ^l	⊕⊕⊕⊕ low ^{r,s}
Time to WHO Clinical Progression Score of level 7 or above Follow-up: 28 to 90 days	187 per 1000 ^t	133 per 1000 (95 to 186)	HR 0.69 (0.48 to 0.99)	722 (2 RCTs) ^f	⊕⊕⊕⊕ low ^e
Time to death Follow-up: 28 to 90 days	267 per 1000 ^u	220 per 1000 (167 to 285)	HR 0.80 (0.59 to 1.08)	1518 (3 RCTs) ^v	⊕⊕⊕⊕ low ^w

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; HR: hazard Ratio; RR: risk ratio; WHO: World Health Organization

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate; the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited; the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate; the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

^a Declercq COV-AID 2021; Kyriazopoulou SAVE-MORE 2021; Mariette CORIMUNO-19 Collaborative 2021

^b Imprecision downgraded by one level due to low number of participants.

^c Declercq COV-AID 2021

^d Indirectness downgraded by one level: despite a multicentre design this is a single study from a single country, therefore results in this population might not be generalisable to other settings.

^e Imprecision downgraded by two levels due to low number of participants and events.

^f Kyriazopoulou SAVE-MORE 2021; Mariette CORIMUNO-19 Collaborative 2021

^g Inconsistency downgraded by one level: $I^2 = 60.0\%$.

^h Imprecision downgraded by one level due to wide confidence interval consistent with the possibility for benefit and the possibility for harm, and low number of participants and events. This outcome was not downgraded an additional level for imprecision because it was downgraded one level for inconsistency, which is related to and would have contributed to the severity of the imprecision.

ⁱ Kyriazopoulou SAVE-MORE 2021

^j Multicentre study conducted across several countries, therefore not downgraded for indirectness.

^k Imprecision downgraded by two levels due to wide confidence interval consistent with the possibility for benefit and the possibility for harm, and low number of participants and events.

^l Declercq COV-AID 2021; Derde REMAP-CAP 2021; Kyriazopoulou SAVE-MORE 2021; Mariette CORIMUNO-19 Collaborative 2021

^m Risk of bias downgraded by one level: some concerns regarding deviation from intended interventions and missing data.

ⁿ Inconsistency downgraded by one level: $I^2 = 63.2\%$.

^o One additional study was identified that measured this outcome, but no results were reported.

^p Inconsistency downgraded by one level: $I^2 = 68.2\%$.

^q Control group risk calculated from Declercq COV-AID 2021; Kyriazopoulou SAVE-MORE 2021; Mariette CORIMUNO-19 Collaborative 2021.

^r Risk of bias downgraded by one level: some concerns regarding deviation from intended interventions, missing data and outcome measurement.

^s Imprecision downgraded by one level due to a wide confidence interval consistent with the possibility for benefit and the possibility for no effect.

^t Control group risk calculated from Kyriazopoulou SAVE-MORE 2021; Mariette CORIMUNO-19 Collaborative 2021.

^u Control risk calculated from Derde REMAP-CAP 2021; Kyriazopoulou SAVE-MORE 2021; Mariette CORIMUNO-19 Collaborative 2021.

^v Derde REMAP-CAP 2021; Kyriazopoulou SAVE-MORE 2021; Mariette CORIMUNO-19 Collaborative 2021

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our results suggest that anakinra and canakinumab probably result in little or no increase in clinical improvement D28. For all other critical effectiveness outcomes, evidence was of low or very low certainty. Regarding critical safety outcomes, anakinra and canakinumab probably result in little or no increase in adverse events. Evidence for serious adverse events was of low certainty.

The evidence available is not complete. We have identified 16 more registered RCTs evaluating IL-1 blocking agents with no results available, including four completed and four terminated trials. Access to these results is expected and will allow us to update our data.

Kreuzberger et al., 2021 [19].

SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies for treatment of COVID-19.

Fragestellung

To assess the effectiveness and safety of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)-neutralising monoclonal antibodies (mAbs) for treating patients with COVID-19 compared to an active comparator, placebo, or no intervention. To maintain the currency of the evidence, we will use a living systematic review approach.

A secondary objective is to track newly developed SARS-CoV-2-targeting mAbs from first tests in humans onwards.

Methodik

Population:

- confirmed diagnosis of COVID-19 (virus antigens or RNA detected)

Intervention:

- SARS-CoV-2-neutralising mAbs.
- 'Antibody cocktails' that include SARS-CoV-2-neutralising mAbs

- We excluded SARS-CoV-2-neutralising mAbs used for prevention of COVID-19 and we excluded mAbs that are not specifically designed to treat COVID-19 (such as nivolumab, tocilizumab, canakinumab, etc.).
- Aufgrund des Zulassungsstatus werden nur die Ergebnisse von Casirivimab/Imdevimab, Regdanvimab und Sotrovimab dargestellt

Komparator:

- drug treatments (including, but not limited to hydroxychloroquine, remdesivir), standard or hyperimmune immunoglobulin, convalescent plasma, or others.
- no treatment or placebo.

Endpunkte:

- All-cause mortality at up to 30 days
- All-cause mortality at up to 60 days
- Clinical progression, improvement of symptoms, or development of severe symptoms according to the WHO scale
- Quality of life, including fatigue, assessed with standardized scales, for example, WHOQOL-100, at up to seven days; up to 30 days, and longest follow-up available
- Admission to hospital or death for non-hospitalised and hospital discharge and alive for hospitalised participants
- (Serious) adverse events
- Length of hospital stay (for those admitted to hospital)
- Admission to intensive care unit (ICU)
- Length of ICU stay
- Viral clearance, assessed with reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) test for SARS-CoV-2 at baseline, up to three, seven, and 15 days
- Time to sustained recovery (for hospitalised participants)
- Neurologic dysfunction (for hospitalised participants)
- Thromboembolic events
- Renal failure

Recherche/Suchzeitraum:

- We restricted the database search to records added since 1 January 2020, as the first studies on COVID-19 were registered on 23 January 2020 (Zhu 2020). We searched the following databases up to 17 June 2021: MEDLINE, Embase, Cochrane COVID-19 Study Register, PubMed, Epistemonikos COVID-19 L*VE Platform, World Health Organization COVID-19 Global literature on coronavirus disease
- The search for platform trials was conducted every two months (from November 2020 to July 2021).

Qualitätsbewertung der Studien:

- Risk of Bias 2.0 (RoB 2) tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 RCTs (in 28 records) are included in this review, of which three are published as preprint only and one as journal publication with additional data from two preprints.
- 31 RCTs (in 39 records) on 18 different mAbs or mAb combinations are currently ongoing.
- 2 platform trials (29 attached records) are included (already identified by mAbs-specific search), one of these has added new treatment arms and is thus also listed as an ongoing study;
- 4 platform trials (13 records) with at least one mAb as an experimental treatment are ongoing (already identified by mAbs-specific search);
- 30 platform trials (69 records) that may potentially add a mAb during the course of the study are ongoing.
- All six included RCTs are still active or ongoing due to different reasons.
- We included six RCTs (ACTIV-3; BLAZE-1 (phase 2); BLAZE-1 (phase 3); COMET-ICE; Eom 2021; RECOVERY; Weinreich (phase 1/2); Weinreich (phase 3)). These included 17,495 randomised participants: 486 participants were assigned to receive varying doses of bamlanivimab (0.7 g, 2.8 g, 7.0 g, ACTIV-3; BLAZE-1 (phase 2)), 632 participants were assigned to receive combination therapy of bamlanivimab and etesevimab (2.8 g each; BLAZE-1 (phase 2); BLAZE-1 (phase 3)), 3600 participants were assigned to receive a combination of casirivimab and imdevimab at different doses (1.2 g, 2.4 g, 8.0 g; Weinreich (phase 1/2); Weinreich (phase 3)), 430 participants were assigned to receive sotrovimab (COMET-ICE), and 216 participants were assigned to receive regdanvimab (0.04 g/kg or 0.08 mg/kg, Eom 2021). In RECOVERY 4839 participants were allocated to receive a combination of casirivimab and imdevimab (8.0 g).

Charakteristika der Population:

- Four studies included non-hospitalised participants with clinical symptoms of mild disease according to the definition of the WHO Clinical Progression Scale (Figure 1; BLAZE-1 (phase 2); COMET-ICE; Eom 2021; Weinreich (phase 1/2); Weinreich (phase 3)).
- Risk factors for severe COVID-19 progression were present in 60.5% in Weinreich (phase 1/2), 67% in BLAZE-1 (phase 2) and 99.7% in COMET-ICE. In Weinreich (phase 3) all participants had at least one risk factor for severe COVID-19 and in Eom 2021 73.44% had comorbidities at baseline.

Qualität der Studien:

- Casirivimab/imdevimab compared to placebo in nonhospitalised individuals with COVID-19 (asymptomatic or mild disease)
 - We judged the risk of bias for Weinreich (phase 1/2) (preprint), the only study assessing the combination of casirivimab and imdevimab in non-hospitalised individuals with COVID-19 (asymptomatic or mild disease) to be of low risk of bias across the outcomes grades 3 to 4 adverse events and serious adverse events. For the outcome hospital admission or death we judged the risk of bias to be of some concern because the statistical analysis plan and protocol were not provided with the preprint.
 - Andere outcomes wurden nicht berichtet
 - For Weinreich (phase 3) (preprint), we judged the risk of bias to be high across the outcomes: mortality by day 30, clinical progression/improvement of symptoms, admission to hospital or death, length of hospital stay, admission to ICU, adverse events

(all grades and grades 3 to 4) and serious adverse events, because participants without risk factors were excluded from analysis and it was unclear which participants were included in the analysis set. More participants were missing than the ones not receiving or discontinuing treatment. Furthermore, data for participants who received casirivimab/imdevimab at a dose of 8.0 g were not reported on all relevant outcomes.

- Andere outcomes wurden nicht berichtet
- Due to the high risk of bias, reported outcomes were not included in the analysis but reported narratively instead.
- Casirivimab/imdevimab compared to placebo in hospitalized individuals with COVID-19 (moderate and severe disease)
 - We judged the risk of bias for RECOVERY, the only study assessing casirivimab/imdevimab in hospitalised individuals to be high across the outcomes: all-cause mortality up to 30 days, development of severe symptoms according to WHO scale, hospital discharge alive by day 30, thromboembolic events and renal dysfunction (need for dialysis), because of the open-label design of the study control group participants may have received concomitant treatment more quickly.
 - Andere outcomes wurden nicht berichtet
- Sotrovimab compared to placebo in non-hospitalised individuals with COVID-19 (asymptomatic or mild disease)
 - We judged the risk of bias for COMET-ICE, the only study assessing sotrovimab in non-hospitalised individuals with COVID-19 (asymptomatic or mild disease) to be some concerns across the outcomes: all-cause mortality up to 30 days, development of severe symptoms according to WHO scale, admission to hospital or death, admission to ICU and for safety outcomes (adverse events (all grades and grades 3 to 4), and serious adverse events, because the trial was stopped preliminary and protocol or statistical analysis plan were not available.
 - Andere outcomes wurden nicht berichtet
- Regdanvimab compared to placebo in non-hospitalised individuals with COVID-19 (asymptomatic or mild disease)
 - We judged the risk of bias for Eom 2021, the only study assessing regdanvimab in non-hospitalised individuals with COVID-19 (asymptomatic or mild disease) to be low across the outcomes: mortality up to 30 days, development of severe symptoms, admission to hospital or death, admission to ICU and viral clearance at day 15, and safety outcomes (adverse events all grades, adverse events grades 3 to 4 and serious adverse events.
 - Andere outcomes wurden nicht berichtet

Studienergebnisse:

Summary of findings 3. Casirivimab/Imdevimab compared to placebo In non-hospitalised individuals with COVID-19 (asymptomatic or mild disease)

Casirivimab/imdevimab compared to placebo in non-hospitalised individuals with COVID-19 (asymptomatic or mild disease)



Patient or population: non-hospitalised individuals with COVID-19 (asymptomatic and mild disease) **Setting:** outpatients **Intervention:** casirivimab/imdevimab **Comparison:** placebo

Outcomes	Dose	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
		Risk with placebo	Risk with casirivimab/imdevimab				
Mortality by day 30	not reported	-	-	-	-	-	Only one study which was excluded from analysis reported results on this outcome.
Mortality by day 60	not reported	-	-	-	-	-	We did not identify any study reporting this outcome.
Clinical progression: requirement of IMV (WHO 7, 8 or 9), 1.2g	not reported	-	-	-	-	-	Only one study which was excluded from analysis reported results on this outcome.
Quality of life	not measured	-	-	-	-	-	We did not identify any study reporting this outcome.
Admission to hospital or death	1.2g	-	-	-	-	-	
	2.4g	22 per 1000	9 per 1000 (2 to 47)	RR 0.43 (0.08 to 2.19)	446 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Low ^a	Casirivimab/imdevimab at 2.4 g or 8.0 g may reduce the occurrence of hospital admissions or death at day 30.
	8.0g	22 per 1000	5 per 1000 (0 to 39)	RR 0.21 (0.02 to 1.79)	450 (1 RCT)		
Adverse events: grade 3-4	1.2g	-	-	-	-	-	Only one study which was excluded from analysis reported results on this outcome.
	2.4g	15 per 1000	12 per 1000 (3 to 51)	RR 0.76 (0.17 to 3.37)	520 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Low ^a	There were too few who experienced an event to determine whether any dose of casirivimab/imdevimab made a difference
	8.0g	15 per 1000	8 per 1000 (1 to 42)	RR 0.50 (0.09 to 2.73)	522 (1 RCT)		
Adverse events: all grades	not reported	-	-	-	-	-	Only one study which was excluded from analysis reported results on this outcome.
Serious adverse events	1.2g	-	-	-	-	-	Only one study which was excluded from analysis reported results on this outcome.
	2.4g	23 per 1000	16 per 1000 (4 to 54)	RR 0.68 (0.19 to 2.37)	520 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Low ^a	There were too few who experienced an event to determine whether any dose of casirivimab/imdevimab made a difference.
	8.0g	23 per 1000	8 per 1000 (2 to 38)	RR 0.34 (0.07 to 1.65)	522 (1 RCT)		

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; RR: risk ratio; RCT: randomised controlled trial

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is the possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

^a Downgraded two levels due to very serious imprecision; low sample size and low number of events

Summary of findings 4. Sotrovimab compared to placebo in non-hospitalised individuals with COVID-19 (asymptomatic and mild disease)

Sotrovimab compared to placebo in non-hospitalised individuals with COVID-19 (asymptomatic and mild disease)

Patient or population: non-hospitalised individuals with COVID-19 (asymptomatic and mild disease) **Setting:** outpatients **Intervention:** sotrovimab **Comparison:** placebo

Outcome	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of partici- pants** (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo	Risk with sotrovimab				
Mortality by day 30	3 per 1000	1 per 1000 (0 to 28)	RR 0.33 (0.01 to 8.18)	583 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Low ^a	There were too few who experienced mortality to determine whether sotrovimab made a difference.
Mortality by day 60	not reported		-	-	-	We did not identify any study reporting this outcome.
Clinical progression: oxygen requirement (≥ 5 WHO scale)	65 per 1000	7 per 1000 (1 to 29)	RR 0.11 (0.02 to 0.45)	583 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Low ^b	Sotrovimab may reduce the number of participants with any oxygen requirement.
Clinical progression: IMV or death (≥ 7 WHO scale)	10 per 1000	1 per 1000 (0 to 28)	RR 0.14 (0.01 to 2.76)	583 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Low ^a	There were too few who experienced an event to determine whether sotrovimab made a difference.
Quality of life by day 30	not reported		-	-	-	We did not identify any study reporting this outcome.
Admission to hospital or death by day 30	72 per 1000	10 per 1000 (3 to 35)	RR 0.14 (0.04 to 0.48)	583 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Low ^b	Sotrovimab may reduce the occurrence of hospital admissions or death.
Adverse events: all grades	194 per 1000	169 per 1000 (128 to 225)	RR 0.87 (0.66 to 1.16)	868 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Low ^b	Sotrovimab may have little to no effect on the occurrence of all grade adverse events.
Adverse events: grades 3 and 4	62 per 1000	16 per 1000 (7 to 37)	RR 0.26 (0.12 to 0.60)	868 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Low ^b	Sotrovimab may reduce the occurrence of grade 3-4 adverse events.
Serious adverse events	59 per 1000	16 per 1000 (7 to 37)	RR 0.27 (0.12 to 0.63)	868 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Low ^b	Sotrovimab may reduce the occurrence of serious adverse events.

***The risk in the intervention group** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

**This study included a total of 868 participants. All were 868 participants randomised were included in the safety set, but only 583 participants were analysed in the efficacy set.

CI: confidence interval; RR: risk ratio; RCT: randomised controlled trial

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is the possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

^a Downgraded two levels for very serious imprecision, because of low sample size, very low number of events and very wide confidence interval

^b Downgraded two levels for very serious imprecision, because of low sample size and/or low number of events

Summary of findings 5. Regdanvimab compared to placebo in non-hospitalised individuals with COVID-19 (asymptomatic and mild disease)

Regdanvimab compared to placebo in non-hospitalised individuals with COVID-19 (asymptomatic and mild disease)

Patient or population: non-hospitalised individuals with COVID-19 (asymptomatic and mild disease) **Setting:** outpatient **Intervention:** regdanvimab **Comparison:** placebo

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments	
	Risk with placebo	Risk with regdanvimab					
Mortality by day 30	Regdanvimab 40mg/kg CT-P59 80 mg/kg	0 per 1000	0 per 1000 (0 to 0)	Not estimable	(1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Low ^a	No events observed. We are uncertain whether CT-P59 has any impact on mortality at up to day 30.
Mortality by day 60	not reported	-	-	-	-	-	-
Clinical progression: development of severe symptoms (≥ 7 WHO scale, IMV)	40 mg/kg	0 per 1000	0 per 1000 (0 to 0)	Not estimable	(1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Low ^a	No events observed. We are uncertain whether 40 mg/kg regdanvimab has any impact on IMV requirement or death.
	80 mg/kg	0 per 1000	0 per 1000 (0 to 0)	RR 3.00 (0.12 to 72.80)	103 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ Low ^b	There were too few who experienced IMV or death to determine whether CT-P59, 80 mg/kg made a difference.
Quality of life by day 30	not measured	-	-	-	-	-	-
Admission to hospital or death by day 30	40 mg/kg	87 per 1000	39 per 1000 (12 to 124)	RR 0.45 (0.14 to 1.42)	204 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Low ^b	Regdanvimab, 40 mg/kg or 80 mg/kg may decrease hospital admission or death by day 30.
	80 mg/kg	87 per 1000	49 per 1000 (17 to 140)	RR 0.56 (0.19 to 1.60)	206 (1 RCT)		
Adverse events: all grades	40 mg/kg	309 per 1000	297 per 1000 (198 to 442)	RR 0.96 (0.64 to 1.43)	215 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Low ^b	Regdanvimab 40 mg/kg may have little to no effect on all grade adverse events.
	80 mg/kg	309 per 1000	244 per 1000 (161 to 377)	RR 0.79 (0.52 to 1.22)	220 (1 RCT)		Regdanvimab 80 mg/kg may reduce the occurrence of all grade adverse events.
Adverse events: grades 3 and 4	40 mg/kg	18 per 1000	48 per 1000 (9 to 239)	RR 2.62 (0.52 to 13.12)	215 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Low ^b	Regdanvimab 40 mg/kg or 80 mg/kg may increase the occurrence of grade 3 adverse events.
	80 mg/kg	18 per 1000	36 per 1000 (7 to 195)	RR 2.00 (0.37 to 10.70)	220 (1 RCT)		
Serious adverse events by day 30	not reported	0 per 1000	0 per 1000 (0 to 0)	not estimable	(1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Low ^b	We are uncertain whether regdanvimab, 40 mg/kg or 80 mg/kg has an effect on serious adverse events.

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; RR: risk ratio; RCT: randomised controlled trial

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is the possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

^a Downgraded two levels for very serious imprecision, because no events were observed, the sample size small and the effect not estimable

^b Downgraded two levels for very serious imprecision, because few event(s) were observed and/or the sample size was small.

Summary of findings 7. Casirivimab/Imdevimab compared to usual care alone in hospitalised individuals with COVID-19 (moderate to severe disease)

Casirivimab/imdevimab compared to usual care in hospitalised individuals with COVID-19 (moderate to severe disease)

Patient or population: hospitalised individuals with COVID-19 (moderate to severe disease) **Setting:** inpatient **Intervention:** casirivimab/imdevimab **Comparison:** usual care alone

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Certainty in the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with usual care alone	Risk with casirivimab/imdevimab				
Mortality by day 30	236 per 1000	221 per 1000 (205 to 241)	RR 0.94 (0.87 to 1.02)	9785 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^a	Casirivimab/imdevimab 8.0 g has probably little to no effect on mortality by day 30 in the overall cohort of hospitalised participants.
Mortality by day 60	not reported		-	-	-	We did not identify any study reporting this outcome.
Clinical progression: need for IMV or death (WHO ≥ 7)	248 per 1000	238 per 1000 (223 to 258)	RR 0.96 (0.90 to 1.04)	9198 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^a	Casirivimab/imdevimab 8.0 g has probably little to no effect on IMV requirement or death by day 30 in the overall cohort of hospitalised participants.
Quality of life	not measured		-	-	-	We did not identify any study reporting this outcome.
Hospital discharge alive by day 30	690 per 1000	697 per 1000 (676 to 718)	RR 1.01 (0.98 to 1.04)	9785 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^a	Casirivimab/imdevimab 8.0 g has probably little to no effect on discharge from hospital alive by day 30 in the overall cohort of hospitalised participants.
Adverse events: grades 3 and 4 by day 30	not reported		-	-	-	We did not identify any study reporting this outcome.
Serious adverse events by day 30	not reported		-	-	-	We did not identify any study reporting this outcome.

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; RR: risk ratio; RCT: randomised controlled trial

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is the possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

^a Downgraded one level due to serious risk of bias, the study was not blinded. Currently, there is no clearly defined standard of care for COVID-19, therefore, a lack of blinding can have resulted in differential treatments/timings of treatment between arms.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Non-hospitalised individuals

Casirivimab/imdevimab may reduce hospital admissions, however, the confidence interval includes both benefits and harms. For the outcomes grade 3 to 4 adverse events and serious adverse events, there were too few events to allow a judgment. No other outcomes were reported in part 1/2 of the study. Evidence should be considered uncertain due to very serious imprecision.

Sotrovimab may reduce the number of participants with oxygen requirement, hospitalisations or death, the number of hospital admissions or death, and the occurrence of grades 3 to 4 and serious adverse events compared to placebo, although the confidence intervals include both benefit and harms. Events for the outcomes mortality and invasive mechanical ventilation (IMV) requirement or death were too rare to allow a judgment on the effect. Data for this

comparison should be interpreted with caution as they originate from one small study with low number of events and wide confidence intervals.

Evidence suggests that **regdanvimab** at either 40 mg or 80 mg/ kg may reduce hospital admissions, and the 80 mg/kg dose may reduce adverse events when compared with placebo, although the confidence interval includes both benefits and harms. In contrast, regdanvimab may increase grade 3 adverse events, however, the confidence intervals include both benefit and harm. It may have little to no effect on viral clearance at day 15. We could not assess mortality, IMV requirement or death, serious adverse events, and admission to: intensive care unit (ICU), as no or few events took place. Due to the small sample size and low number of events, any evidence has to be interpreted with caution.

Hospitalised individuals

Evidence for **casirivimab/imdevimab** suggests that the treatment at a dose of 8.0 g may have little to no effect on all-cause mortality, clinical progression to IMV or death, hospital discharge alive, thrombotic events, and renal replacement therapy requirement compared with usual care alone in the complete randomized cohort. We have moderate certainty in the evidence due to high risk of bias. In line with the subgroups from ACTIV-3, when looked at seronegative participants at baseline only, the study authors found an effect, while no effect was found for participants who already seroconverted or with unknown status.

Ghosn L et al., 2021 [13].

Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review.

Fragestellung

To assess the effects of IL-6 blocking agents compared with standard care alone or with placebo on effectiveness and safety outcomes in patients with COVID-19.

This review is part of a larger project: the COVID-NMA project (Boutron 2020a). The COVID-NMA project provides decisionmakers with a complete, high-quality and up-to-date mapping and synthesis of evidence on interventions for preventing and treating COVID-19. We developed a master protocol on the effect of all interventions for preventing and treating COVID-19 (Boutron 2020b). Our results are made available and updated weekly on the COVID-NMA platform at covid-nma.com.

This living review focuses on SARS-CoV-2 and does not consider studies evaluating treatment with IL-6 blocking agents for other coronavirus infections affecting humans.

Methodik

Population:

- children or adults with suspected, probable, or confirmed COVID-19

Intervention:

- Tocilizumab (humanised monoclonal antibody against the IL-6 receptor)
- Sarilumab (human monoclonal antibody against the IL-6 receptor)
- Clazakizumab (humanised rabbit monoclonal antibody against IL-6)
- Olokizumab (humanised monoclonal antibody against IL-6)
- Siltuximab (chimeric monoclonal antibody against IL-6)
- Levilimab (human monoclonal antibody against the IL-6 receptor)

➤ Aufgrund des Zulassungsstatus werden nur die Ergebnisse von Tocilizumab dargestellt

Komparator:

- standard care alone or with placebo;
- standard of care as defined by trialists.

Endpunkte:

- Clinical improvement (D28/ \geq D60) defined as a hospital discharge or improvement on the scale used by trialists to evaluate clinical progression and recovery.
- WHO Clinical Progression Score of level 7 or above (i.e. mechanical ventilation +/- additional organ support (extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), vasopressors or dialysis) or death (D28/ \geq D60).
- All-cause mortality (D28/ \geq D60).
- (Serious) adverse events (S)(AEs)
- Time to clinical improvement
- Time to WHO Clinical Progression Score of level 7 or above
- Time to death

Recherche/Suchzeitraum:

- We conducted an evaluation of two secondary sources the L-OVE platform and the Cochrane COVID-19 Study Register
- The last search date was 26 February 2021.

Qualitätsbewertung der Studien:

- RoB 2

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Ten RCTs (seven published in peer-reviewed journals and three reported as preprints) evaluating IL-6 blocking agents were included in this review. Nine RCTs evaluated tocilizumab including one platform trial evaluating tocilizumab and sarilumab, and one three-arm trial evaluated sarilumab.
- Seven trials evaluated tocilizumab 8 mg/kg by infusion for one day (Gordon REMAP-CAP 2021; Hermine CORIMUNO-19 2020; Rosas COVACTA 2021; Salama EMPACTA 2020; Salvarani 2020; Stone 2020; Veiga TOCIBRAS 2021); the dose was adapted to patients' weight according to an algorithm in one trial (Horby RECOVERY 2021), and one evaluated a lower dose of 400 mg by infusion for one day (Wang 2020). A second infusion was allowed in six trials (Gordon REMAPCAP 2021; Hermine CORIMUNO-19 2020; Horby RECOVERY 2021; Rosas COVACTA 2021; Salvarani 2020; Wang 2020).
- The use of steroids at baseline was reported in eight trials (Gordon REMAP-CAP 2021; Hermine CORIMUNO-19 2020; Horby RECOVERY 2021; Lescure 2021; Rosas COVACTA 2021; Salama EMPACTA 2020; Salvarani 2020; Stone 2020; Veiga TOCIBRAS 2021). Three trials reported that more participants received steroids in the control group (Hermine CORIMUNO-19 2020; Rosas COVACTA 2021; Salama EMPACTA 2020). There was some cross-over planned in the protocol in one trial (Salvarani 2020), with 22% of participants in the control arm receiving the experimental treatment.

Charakteristika der Population:

- We included a total of 6896 participants (10 RCTs) in the analysis of this review. Overall, 6428 participants (nine RCTs) were included in the analysis comparing tocilizumab with control
- The mean age range varied from 56 to 65 years; 4572/6896 (66.3%) were men.
- Participants had mild to critical disease in one RCT (N = 452) (Rosas COVACTA 2021), mild to severe diseases in two RCTs (N = 625) (Salama EMPACTA 2020; Stone 2020), moderate to severe disease in two RCTs (N = 196) (Hermine CORIMUNO-19 2020; Wang 2020), moderate to critical disease in three RCTs (N = 4665) (Horby RECOVERY 2021; Lescure 2021; Veiga TOCIBRAS 2021), severe disease in one RCT (N = 158) (Salvarani 2020), and severe to critical disease in one RCT (N = 826) (Gordon REMAP-CAP 2021). Inflammation makers varied but was high in most trials.
- The percentage of participants on oxygen at baseline but not intubated was 56% (Rosas COVACTA 2021), 71% (Gordon REMAPCAP 2021), 84% (Stone 2020), 84% (Veiga TOCIBRAS 2021), 86% (Horby RECOVERY 2021), 87% (Lescure 2021), 88% (Salama EMPACTA 2020), 100% (Hermine CORIMUNO-19 2020; Wang 2020). One trial did not provide this information (Salvarani 2020). Five trials reported the percentage of patients that were intubated at baseline: 12% (Lescure 2021), 14% (Horby RECOVERY 2021), 16% (Veiga TOCIBRAS 2021), 29% (Gordon REMAP-CAP 2021), and 37% (Rosas COVACTA 2021). In the other trials, no patient was intubated at baseline (a single patient intubated at baseline in the control group in Stone 2020).

Qualität der Studien:

- Low bis some concerns. Wang hatte in allen Endpunkten, für die die Studie ausgewertet werden konnte ein hohes Verzerrungsrisiko

Studienergebnisse:

Summary of findings 1. Tocilizumab compared to standard care/placebo for mild/moderate/severe/critical COVID-19

Tocilizumab compared to standard care/placebo for mild/moderate/severe/critical COVID-19

Patient or population: participants with mild/moderate/severe/critical COVID-19

Settings: Brazil, China, France, Italy, UK, USA

Intervention: tocilizumab

Comparison: standard care/placebo

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with standard care/placebo	Risk with tocilizumab				
Clinical improvement D28	515 per 1000	545 per 1000 (515 to 581)	RR 1.06 (1.00 to 1.13)	5585 (7 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ moderate ¹	Data at D ≥ 60 was not available Clinical improvement was defined variably as an improvement from baseline in > 2 categories on a 7-category ordinal scale (2 studies); a decrease of at least 2 points on an ordinal clinical improvement scale (1 study); or hospital discharge or ready to discharge (7 studies)



WHO progression score (level 7 or above) D28	262 per 1000	260 per 1000 (147 to 457)	RR 0.99 (0.56 to 1.74)	712 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ low 2,3	Data at D ≥ 60 was not available
All-cause mortality D28	291 per 1000	259 per 1000 (239 to 283)	RR 0.89 (0.82 to 0.97)	6363 (8 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ high 4	
All-cause mortality D60	133 per 1000	114 per 1000 (70 to 186)	RR 0.86 (0.53 to 1.40)	519 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ low 5,6	
Adverse events	457 per 1000	562 per 1000 (397 to 786)	RR 1.23 (0.87 to 1.72)	1534 (7 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ very low 7,8,9	
Serious adverse events	149 per 1000	132 per 1000 (111 to 157)	RR 0.89 (0.75 to 1.06)	2312 (8 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ moderate 7	
Time to clinical improvement 28 to 90 days follow-up	High 889 per 1000	933 per 1000 (917 to 957)	HR 1.23 (1.08 to 1.39)	2118 (6 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ moderate 1, 13	
Time to WHO progression score (level 7 and above) 28 to 90 days follow-up	Low 123 per 1000	78 per 1000 (54 to 113)	HR 0.62 (0.42 to 0.91)	762 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ moderate 10, 11, 13	
Time to death follow-up 28 to 90 days	Low 37 per 1000	24 per 1000 (19 to 31)	HR 0.65 (0.51 to 0.83)	1152 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ low 2, 12, 13	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk Ratio; HR: Hazard Ratio; WHO: World Health Organization

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited; the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate; the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

¹ Risk of bias downgraded by 1 level: some concerns due to deviation from intended interventions and outcome measurement

² Risk of bias downgraded by 1 level: some concerns due to deviations from intended interventions

³ Imprecision downgraded by 1 level: due to wide confidence interval consistent with the possibility for benefit and the possibility for harm

⁴ Despite some concerns due to deviation from intended interventions, risk of bias was not downgraded because the studies at risk contributed <20% weight to the effect estimate.

⁵ Despite some concerns due to deviation from intended intervention in 1 study, risk of bias was not downgraded because this study contributed only 30% weight to the effect estimate.

⁶ Imprecision downgraded by 2 levels: due to low number of events and a wide confidence interval consistent with the possibility for benefit and the possibility for harm

⁷ Risk of bias downgraded by 1 level: some concerns regarding randomisation, deviations from intended interventions, outcome measurement and selection of reported result

⁸ Inconsistency downgraded by 1 level: $I^2 = 86.4\%$

⁹ Imprecision downgraded by 1 level: due to a wide confidence interval consistent with the possibility for no effect and the possibility for harm

¹⁰ Despite some concerns due to deviation from intended intervention in 2 studies, risk of bias was not downgraded.

¹¹ Imprecision downgraded by 1 level: due to low number of events and a wide confidence interval consistent with the possibility for benefit and the possibility for little or no effect

¹² Imprecision downgraded by 1 level: due to low number of events and participants

¹³ Control group risk at 28 days from Stone 2020

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our results suggest that on average tocilizumab reduces all-cause mortality at D28 compared to standard care alone or placebo. Results of important outcomes (time to clinical improvement, time to WHO progression score level 7 or above and time to death) were consistent with a beneficial effect of tocilizumab. Nevertheless, tocilizumab probably results in little or no increase in the outcome clinical improvement defined as hospital discharge or improvement on the scale used by trialists at Day D28. The discrepancy in these results could

be related to the large variation in the information size across the outcomes. The beneficial effect of tocilizumab has been debated because of the important discrepancies in trial results. Several explanations for these discrepancies were discussed, particularly differences in cointerventions, particularly steroid, timing of treatment, severity of the disease, participants pattern of immune reaction (McCreary 2021). With the data available, we were not able to explore heterogeneity. Individual patient data meta-analyses are needed to be able to identify which patients are more likely to benefit from this treatment.

Regarding safety outcomes, tocilizumab probably slightly reduces serious adverse events. Evidence for its effect on all other critical outcomes was of low or very low certainty.

Kommentare zum Review

SR mit vergleichbarer Methodik und vergleichbaren Ergebnissen (vor allem im Hinblick auf Vorteil bei OS)

- Zhang J et al., 2022 [42]. Effectiveness of tocilizumab in the treatment of hospitalized adults COVID-19: A systematic review and meta-analysis.
 - Es wurde zusätzlich incidence of mechanical ventilation ausgewertet, wobei sich ein Vorteil für Tocilizumab zeigte (RR 0,79 [0,71-0,89])
 - Es wurde ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil bei der Einweisung in ICU gezeigt
- Avni T et al., 2021 [4]. Tocilizumab in the treatment of COVID-19-a meta-analysis
 - Zusätzlich statistisch signifikanter Vorteil für incidence of mechanical ventilation und Einweisung in ICU
- Conti V et al., 2021 [9]. Effect of Tocilizumab in Reducing the Mortality Rate in COVID-19 Patients: A Systematic Review with Meta-Analysis
 - Mortalität insgesamt erfasst: in RCTs kein statistisch signifikanter Unterschied.
- Malgie J et al., 2021 [23]. Decreased mortality and increased side effects in COVID-19 patients treated with IL-6 receptor antagonists: systematic review and meta-analysis
- Selvaraj V et al., 2021 [28]. Tocilizumab in Hospitalized Patients with COVID-19: A Meta Analysis of Randomized Controlled Trials.
 - Zusätzlich statistisch signifikanter Vorteil für incidence of mechanical ventilation
- Shankar-Hari M et al., 2021 [29]. Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis.
 - Insgesamt 19 RCT eingeschlossen
 - The summary OR for the association with mortality for tocilizumab (15 trials, 7490 patients, and 1951 deaths) was 1.06 (95% CI, 0.85-1.33) in patients not receiving corticosteroids at randomization and was 0.77 (95% CI, 0.68-0.87) in patients receiving corticosteroids at randomization
 - Zusätzlich statistisch signifikanter Vorteil für incidence of mechanical ventilation
- Vela D et al., 2021 [37]. Efficacy and safety of tocilizumab versus standard care/placebo in patients with COVID-19; a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials.
 - 10 RCT eingeschlossen
 - Zusätzlich statistisch signifikanter Vorteil für incidence of mechanical ventilation
 - concomitant corticosteroid use was associated with a statistically significantly lower RR for death. This benefit was not observed in patients with no corticosteroid use.
- Kyriakopoulos C et al., 2021 [20]. Tocilizumab administration for the treatment of hospitalized patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis.

SR, in denen kein OS Vorteil gezeigt wurde

- Lin WT et al., 2021 [22]. The effect of tocilizumab on COVID-19 patient mortality: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.
 - Es wurden die gleichen Studien eingeschlossen wie bei Ghosn et al. Für die 28 Tage OS Rate wurde statt des RR das OR berechnet.
- Snow TAC et al., 2021 [32]. Tocilizumab in COVID-19: a meta-analysis, trial sequential analysis, and meta-regression of randomized-controlled trials.
 - Es wurden die gleichen Studien eingeschlossen wie bei Ghosn et al. Für die 28 Tage OS Rate wurde statt des RR das OR berechnet.
- Tleyjeh IM et al., 2021 [35]. Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients: a living systematic review and meta-analysis, first update.
 - Es wurde eine Studie weniger eingeschlossen als bei Ghosn et al. Statistisch signifikante Vorteile für incidence of mechanical ventilation und 28-30 days composite of poor outcome
- Kow CS et al., 2021 [18]. The effect of tocilizumab on mortality in hospitalized patients with COVID-19: a meta-analysis of randomized controlled trials.
 - RECOVERY nicht eingeschlossen
- Gupta S et al., 2022 [14]. Tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.
 - Nur Patient*innen mit Pneumonie
 - 6 RTC eingeschlossen. Statistisch signifikanter Vorteil bei mechanical ventilation/death at 28 days
- Chen et al., 2021 [8]. Systematic review and meta-analysis of tocilizumab in persons with coronavirus disease-2019 (COVID-19).
 - Alter SR, nur 3 RCT enthalten
- Juul S et al., 2021 [16]. Interventions for treatment of COVID-19: Second edition of a living systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses (The LIVING Project)
 - Älterer SR, nur 6 RCT enthalten

3.2 Systematische Reviews

Tu J et al., 2022 [36].

Effects of different corticosteroid therapy on severe COVID-19 patients: a meta-analysis of randomized controlled trials.

Fragestellung

Our meta-analysis aimed to evaluate the safety and efficacy in severe COVID-19 patients to provide a high level of evidence for clinical decisionmaking in treating severe COVID-19 patients

Methodik

Population:

- age>18 years

- hospitalized patients diagnosed with COVID-19

Intervention:

- corticosteroids

Komparator:

- k.A.

Endpunkte:

- The primary outcomes of this study included mortality and adverse events. The secondary outcomes included the need for invasive mechanical ventilation (for patients not intubated at inclusion) and secondary infections.

Recherche/Suchzeitraum:

- An extensive search was conducted from December 2019 to 15 July 2021, in PubMed, EMBASE, the Cochrane Library, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), and Wan Fang Data

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 10 articles were included

Charakteristika der Population:

Table 1. Characteristics of included randomized clinical trials.

Study	Country	Patients, total n	Male sex n(%)	Age, years	Intervention	Control
Corral-Gudino L, et al	Spain	64(35vs 29)	23(66) vs 16(55)	73 (11) vs 66 (12)	MP 40 mg bid for 3 Days and then 20 mg bid for 3 more days	Standard of care
Dequin PF, et al	France	149(76vs 73)	54 (71.1) vs 50 (68.5)	63.1(51.5–70.8) vs 66.3 (53.5–72.7)	“continuous intravenous infusion of hydrocortisone at an initial dose of 200 mg/d until day 7 and then decreased to 100 mg/d for 4 days and 50 mg/d for 3 days, for a total of 14 days”	Placebo (saline)
Edalatfard M., et al	Iranian	62(34 vs 28)	24 (70.6%) vs 15 (53 · 5%)	55.8 (16.35) vs 61.7 (16.62)	Standard care with methylprednisolone pulse (intravenous injection, 250 mg/day for 3 days)	Standard care alone
Jamaati H, et al	Iran	50(25 vs 25)	18 (72%) vs 18 (72%)	62(14.07) vs 62 (10.37)	Intravenous dexamethasone at a dose of 20 mg/day from day 1–5 and then at 10 mg/day from day 6–10	Not receive dexamethasone treatment
Jeronimo CMP, et al	Brazil	393(194 vs 199)	126 (64.9) vs 128 (64.3)	54(15) vs 57 (15)	Intravenous sodium succinate Methylprednisolone (0.5 mg/kg) twice daily for 5 days	Placebo (saline solution) twice daily for 5 days
RECOVERY	United Kingdom	6425 (2104 vs 4321)	1338 (64) vs 2749 (64)	66.9(15.4) vs 65.8(15)	The usual standard of care plus oral or intravenous dexamethasone (at a dose of 6 mg once daily) for up to 10 days (or until hospital discharge if sooner)	The usual standard of care alone



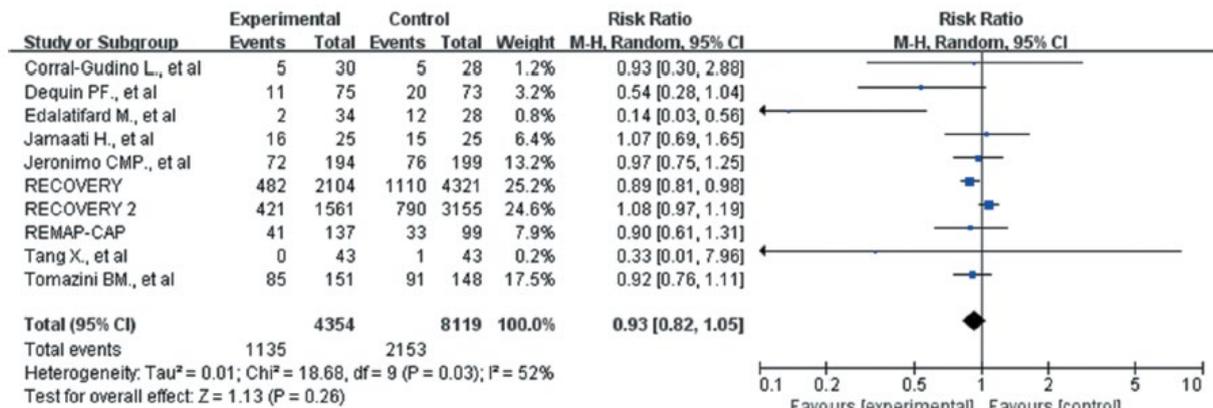
RECOVERY2	United Kingdom	4716 (1561 vs 3155)	960(61.5) vs 1974 (62.6)	65.2(15.2) vs 65.4 (15.4)	Patients received hydroxychloroquine sulfate in a loading dose of four tablets (total dose, 800 mg) at baseline and at 6 hours, which was followed by two tablets (total dose, 400 mg) starting at 12 hours after the initial dose and then every 12 hours for the next 9 days or until discharge	Usual care
REMAP-CAP	Australia, Canada et al	238(137 vs 101)	98 (71.5) vs 72 (71.3)	60.4 (11.6) vs 59.9 (14.6)	A fixed dose of intravenous hydrocortisone, 50 mg, every 6 hours for 7 days.	No hydrocortisone
Tang X, et al	China	86(43 vs 43)	21 (48.8) vs 20 (46.5)	57(13.33) vs 55(20)	1 mg/kg per day of methylprednisolone (produced by Pfizer Manufacturing Belgium NV) dissolved in 100 mL 0.9% normal saline was administered intravenously for 7 days	100 mL 0.9% normal saline
Tomazini BM, et al	Brazil	299(151 vs 148)	90 (59.6) vs 97 (65.6)	60.1 (15.8) vs 62.7 (13.1)	Dexamethasone 20 mg intravenously once daily for 5 days, followed by 10 mg intravenously once daily for additional 5 days or until ICU discharge, whichever occurred first, plus standard care.	Standard care only

Qualität der Studien:

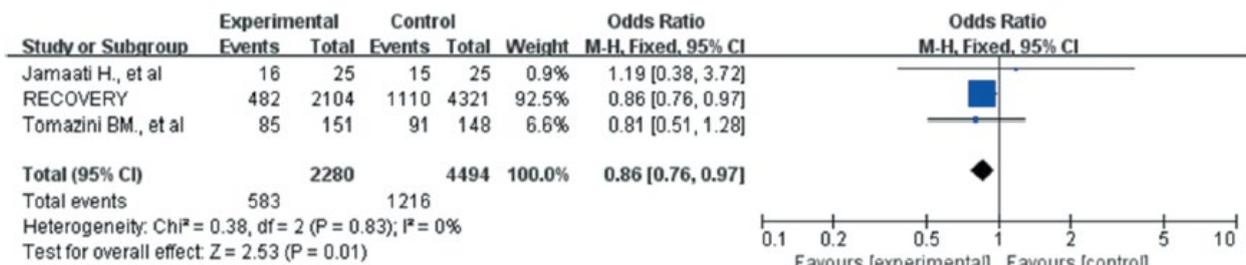
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Corral-Gudino L., et al	+	+	-	-	?	+	+
Dequin PF., et al	+	+	+	+	+	+	+
Edalatifard M., et al	+	+	-	?	+	+	+
Jamaati H., et al	+	+	?	?	?	+	+
Jeronimo CMP., et al	+	+	?	+	+	+	+
RECOVERY	+	+	-	-	+	+	+
RECOVERY 2	+	+	-	+	+	+	+
REMAP-CAP	+	+	-	+	+	+	+
Tang X., et al	+	+	+	-	+	+	+
Tomazini BM., et al	+	+	-	+	+	+	+

Studienergebnisse:

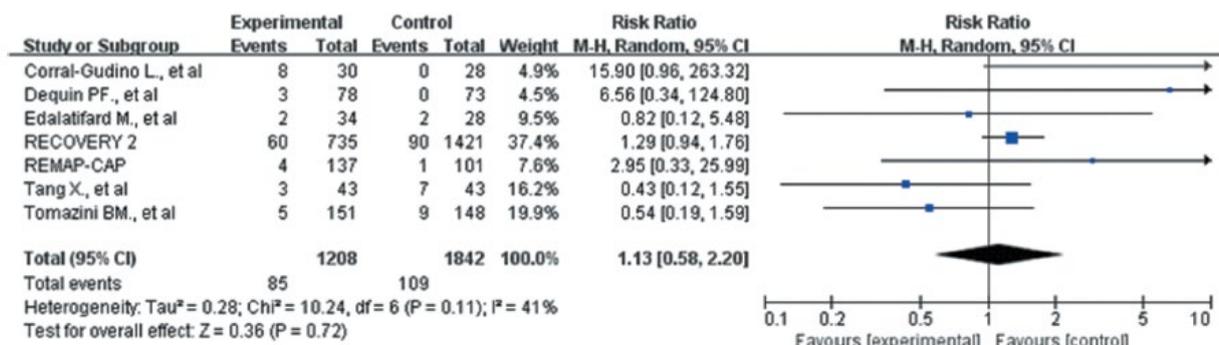
- All cause mortality



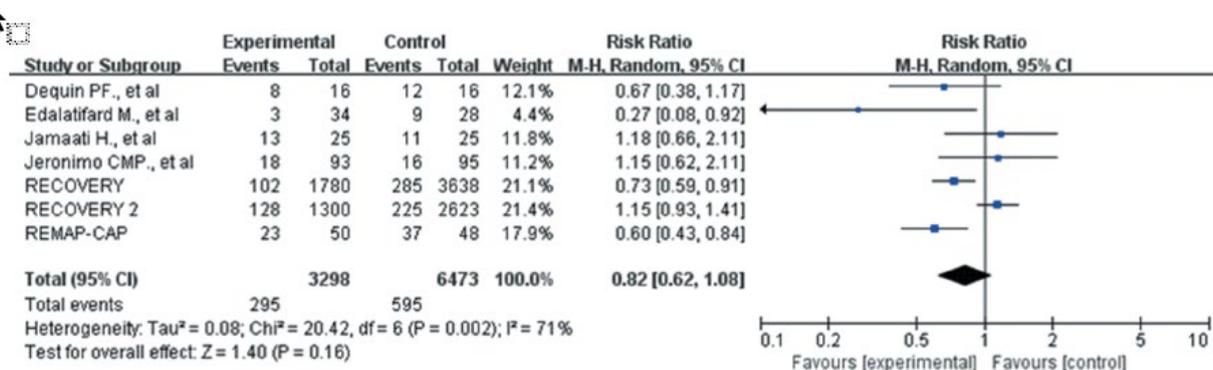
- mortality in the subgroups of patients treated with dexamethasone



- Adverse Events



- invasive mechanical ventilation



Anmerkung/Fazit der Autoren

In this study, a meta-analysis of 10 randomized clinical trials with a total of 12,473 severe COVID-19 patients showed corticosteroids treatment did not significantly reduce mortality. However, the subgroup analysis found the survival benefit was observed in both patients treated with a low dosage of corticosteroids and patients treated with dexamethasone. No increased risk of the need for mechanical ventilation, adverse events, or secondary infections were found. However, due to the great heterogeneity between trials, clear conclusions remain a challenge.

The effect of corticosteroids on patient survival highly depended on the selection of the right dosage and type and in a specific subgroup of patients [27]. Pasin et al. [29] found a reduction in mortality was observed in the subgroup of patients who required mechanical ventilation. It was recommended that severe patients could consider corticosteroids therapy. In our meta-analysis, the survival benefit of corticosteroid therapy was not observed in the subgroup of patients requiring mechanical ventilation.

Subgroup analyses of different dosages and types of corticosteroids were performed in our meta-analysis. The survival benefit was observed in a low dosage of corticosteroids but not in high-dose corticosteroids. Similar to Ma et al.'s findings [27]. 8 studies used low-dose corticosteroids (25–150 mg/d, methylprednisolone) and 2 studies used high-dose corticosteroids (>150 mg/d, methylprednisolone) [30].

The survival benefit was also observed in treatment with dexamethasone. In our study, the main types of corticosteroids were hydrocortisone, dexamethasone, and solone. No difference in mortality was found in the subgroups of hydrocortisone and methylprednisolone. A retrospective quasi-experimental study showed that dexamethasone is more effective in improving the PO₂/FiO₂ ratio of COVID-19 patients than methylprednisolone [32]. Another study also provided evidence that dexamethasone and betamethasone are effective for COVID-19 treatment because of their potential to inhibit the proteolytic activity of Mpro (a cysteine protease that plays a vital role in polyprotein processing and virus maturation) by comparing molecular docking studies of six corticosteroids (cortisone, hydrocortisone, prednisolone, methylprednisolone, betamethasone, and dexamethasone) and two repurposed drugs (darunavir and lopinavir) [33–36]. However, these survival benefits depended largely on the RECOVERY trial [11], which consisted of approximately 83.5% and 94.8% of the total number of patients in the analysis. If the RECOVERY trial excluded [11], these survival benefits were absent, more RCTs are needed in the future to draw definite conclusions.

The safety of corticosteroids in COVID-19 still is debated. Corticosteroid therapy attenuates the immune response, which increased the chance of infection and other adverse events [37]. In our study, seven studies reported the incidence rate of adverse events in COVID-19 patients (corticosteroid:7.0% vs control:5.9%) [10,18–21,23,24]. Four studies reported the incidence rate of nosocomial infections (corticosteroid:22.8% vs control:26.7%) [10,19–21]. There was no difference in the rates of adverse events and nosocomial infections between the corticosteroids group and the control group. One of 7 studies (GLUCOCOVID) showed that hyperglycemia (>180 mg/dl) was more frequent in the corticosteroid group in the ICU, with a significant difference [21]. Tomazini et al. [20] also reported unspecified hyperglycemia. Except for hyperglycemia, the incidence of adverse events was similar in either group. Similarly, a systematic review including peer-reviewed studies of any design reported that hyperglycemia was the most common adverse effect [38]. Therefore, when corticosteroids are used in clinical treatment, we need to pay more attention to blood sugar levels.

Kommentare zum Review

SR mit vergleichbarer Methodik und vergleichbaren Ergebnissen

- Li H et al., 2021 [21]. Effectiveness of corticosteroids to treat severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis of prospective studies.
- Sterne JAC et al., 2020 [33]. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis.
- Abeldano Zuniga RA et al., 2021 [1]. Clinical effectiveness of drugs in hospitalized patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis.
- Boppana TK et al., 2021 [6]. Steroid therapy for COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.
- Juul S et al., 2021 [16]. Interventions for treatment of COVID-19: Second edition of a living systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses (The LIVING Project)

Ngamprasertchai T et al., 2022 [26].

Efficacy and Safety of Immunomodulators in Patients with COVID-19: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.

Fragestellung

We conducted a systematic review and network meta-analysis to rank immunomodulators in the treatment of COVID-19 according to their efficacy and safety.

Methodik

Population:

- adults aged ≥ 18 years who were hospitalized with COVID-19 infection and hyperinflammatory responses.

Intervention:

- corticosteroids, IL-6 inhibitors, IL-1 inhibitors, kinase inhibitors, immunomodulators
- Immunomodulators were classified by group as follows: IL antagonists, anakinra (ANA), sarilumab (SAR), and tocilizumab (TOC); corticosteroids, dexamethasone (DEX), hydrocortisone (HYD), and methylprednisolone (MET); and JAK inhibitors, baricitinib (BAR), ruxolitinib (RUX), and tofacitinib (TOF).

Komparator:

- placebo or standard of care (SOC)

Endpunkte:

- mortality rate, incidence of IMV, or risk of superimposed infection

Recherche/Suchzeitraum:

- We identified potential studies from MEDLINE via PubMed, SCOPUS, and clinical trial registries as well as the reference lists of selected studies published up to June 2021

Qualitätsbewertung der Studien:

- Risk of Bias 2.0 tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 26 studies were included in the quantitative analysis. Ten treatments were analyzed: ANA, SAR, TOC, DEX, HYD, MET, BAR, RUX, TOF, and SOC.
- Corticosteroids were used as the SOC in some trials examining other treatments. The overall statistical heterogeneity was low according to the baseline severity ($I^2 = 0.0\text{--}10.0\%$; Figs. S1–3 in the supplementary material).

Charakteristika der Population:

Study	<i>N</i>	Intervention	Timing of intervention ^b (days)	Comparator	Severity ^c
Corticosteroids vs. SOC (<i>n</i> = 11)					
P. Horby [6], 2021 (Recovery)	6425	DEX (6 mg/day)	8.0 (5.0–13.0)	SOC	Mixed
H. Jamaati [35], 2021	50	DEX (10–20 mg/day) ^e	N/A	SOC	Mild to moderate
B. M. Tomazini [36], 2020 (CoDEX)	299	DEX (10–20 mg/day) ^e	9.0 (7.0–11.0)	SOC	Moderate to severe
J. Villar [37], 2020 (Dexa-COVID19 network)	200	DEX (10–20 mg/day) ^e	N/A	SOC	Moderate to severe
D. C. Angus [38], 2020 (The REMAP-CAP COVID-19)	384	HYD	1.2 (0.8–2.6) ⁱ Since hospital admission	SOC	Severe
P. F. Dequin [39], 2020 (CAPE COVID trial group)	149	HYD (50–200 mg/day) ^f	9.0 (7.0–11.5)	SOC	Critically ill
M. W. Petersen [40], 2020 (COVID STEROID)	30	HYD (200 mg/day)	4.0 (1.0–7.0) Since hospital admission	SOC	Severe
L. Corral-Gudino [41], 2021 (Glucocovid)	64	MET	12.0 ± 5.0	SOC	Moderate to severe

M. Edalatifard [42], 2020	72	MET (250 mg/day)	24–48 h after hospitalization	SOC	Severe
C. M. P. Jeronimo [24], 2020 (COVID-19; Metcovid)	393	MET (1 MKD)	13.0 (9.0–16.0)	SOC	Moderate to severe
X. Tang [43], 2021	86	MET (1 MKD)	8.0 (6.0–13.0)	SOC	Mixed
IL receptor antagonists vs. SOC (<i>n</i> = 10)					
RECOVERY [29], 2021	4116	TOC (8 MKD) 1–2 dose	9.0 (7.0–13.0)	SOC	Mixed
O. Hermine [44], 2021 (CORIMUNO-TOCI)	130	TOC (8 MKD)	10.0 (7.0–13.0)	SOC	Moderate to severe
O. Rosas [45], 2021 (COVACTA)	438	TOC (8 MKD)	11.0 (1.0–49.0)	SOC	Severe
C. Salama [46], 2021 (EMPACTA)	377	1–2 dose	N/A	SOC	Mixed
C. Salvarani [47], 2021 (RCT-TCZ-COVID-19)	126	TOC (8 MKD) 2 doses	7.0 (4.0–11.0)	SOC	Mild ^d
A.S. Soin [48], 2021 (COVINTOC)	179	TOC (6 MKD) 1–2 dose	N/A	SOC	Moderate to severe
J. H. Stone [49], 2020 (BACC bay)	242	TOC (8 MKD) Single dose	9.0 (6.0–13.0)	SOC	Mixed
V. C. Veiga [50], 2021	129	TOC (8 MKD) Single dose	10.0 ± 3.1	SOC	Severe to critical
F. X. Lescure [26], 2021	416	SAR (200–400 mg daily) 1–2 dose A second dose 8–24 h after first dose	SAR 200 mg 5.0 (2.0–10.0) SAR 400 mg 4.0 (2.0–9.0)	SOC	Severe to critical
CORIMUNO-19 collaborative group [51], 2021	114	ANA ^g	10.0 (8.0–13.0)	SOC	Mild to moderate
JAK inhibitors vs. placebo (<i>n</i> = 3)					
Y. Cao [52], 2020	41	RUX (5 mg twice a day)	N/A	SOC	Severe
A. C. Kalil [53], 2021	1033	BAR (4 mg/day) (2 mg/day if GFR < 60)	8.0 (5.0–10.0)	SOC	Moderate to severe

P.O. Guimaraes [54], 2021 (STOP-COVID)	289	TOF (10 mg twice daily)	10.0 (7.0–12.0)	SOC	Mixed
Others (n = 2)					
A.C. Gordon [22], 2021 REMAP-CAP	865	TOC (8 mg/kg) 1–2 dose or SAR (400 mg/day) single dose	TOC 1.2 (0.8–2.8) SAR 1.4 (0.9–2.8) Since hospital admission	SOC	Critically ill
K. Ranjbar [23], 2021	86	MET (2 mg/kg)	N/A	DEX (6 mg/day) 10 days	Severe

Qualität der Studien:

- The overall quality of the studies was rated as intermediate. Nine (34.6%) of the studies showed good quality which was noted for the randomization process and missing outcome data domains (88.5%). The lowest quality was noted for the deviations from intended interventions domain (50.0%). The study by Jeronimo [24] had a high risk of bias owing to missing outcome data

Studienergebnisse:

Direct Meta-analysis

- corticosteroids
 - The mortality rate among hospitalized patients was reduced by approximately 10.0% by treatment with corticosteroids (pooled RR 0.90; 95% CI 0.83–0.97; p<0.01) compared to SOC (Figs. S5–6). Corticosteroids decreased the incidence of IMV versus placebo, albeit without statistical significance
- IL antagonists
 - Although IL antagonists did not greatly reduce mortality rates, patients who received these immunomodulators had a significantly lower incidence of IMV versus SOC (pooled RR 0.79; 95% CI 0.70–0.89; p<0.01). The risk of superimposed infection was not significantly reduced by IL antagonists
- JAK Inhibitors
 - A nearly 40% reduction in the mortality rate was observed among patients treated with JAK inhibitors (pooled RR 0.61; 95% CI 0.38–0.95; Fig. S23). Patients treated with JAK inhibitors had a lower risk of superimposed infection than those treated with SOC without statistical significance

Network Meta-analysis

- Mortality Rate and Incidence of IMV
 - Mortality rate data from 26 studies (N = 16,733) consisting of 11 direct comparisons among 10 treatments were pooled. Data from 18 studies (N = 15,130) using direct comparisons among nine treatments were pooled for the incidence of IMV.
 - Overall, immunomodulators displayed better efficacy than SOC. Namely, DEX and TOC were linked to significantly lower mortality rates than SOC with pooled RRs of 0.91 (95% CI 0.84–0.99) and 0.88 (95% CI 0.82–0.96), respectively. Patients who received SAR, BAR,

or TOC exhibited a lower incidence of IMV than those treated with SOC with pooled RRs of 0.38 (95% CI 0.18–0.79), 0.68 (95% CI 0.46–0.93), and 0.78 (95% CI 0.70–0.87), respectively

- The relative treatment efficacy among corticosteroids demonstrated that HYD most strongly reduced the mortality rate reduction and incidence of IMV. MET tended to increase the mortality rate and incidence of IMV compared with the findings for HYD
- SAR was the most effective IL antagonist in terms of mortality and the incidence of IMV reduction. ANA had relatively worse efficacy than other the IL antagonists. Among JAK inhibitors, RUX had relatively better efficacy than the other treatments
- The highest probability of efficacy regarding the mortality rate as indicated by the highest SUCRA was identified for RUX, followed by TOF and BAR, whereas SAR had the greatest efficacy in terms of the incidence of IMV, followed by RUX and BAR

Anmerkung/Fazit der Autoren

We found in our systematic review that immunomodulators played a major role in the treatment of inflammatory responses associated with COVID-19. In comparison to SOC, immunomodulators reduced the mortality rate and incidence of IMV in RCTs of patients with mostly moderate-to-severe COVID-19.

Previous studies reported the efficacy of corticosteroids in the treatment of COVID-19. These drugs have emerged as the SOC for severe or critical COVID-19 on the basis of the results of the RECOVERY trial. Studies of IL antagonists or JAK inhibitors used corticosteroids as the SOC in some participants in the controlled arm. We were able to explore this effect using the results of treatment ranking based on the SUCRA score. Therefore, the ranking of ANA and TOF regarding the incidence of IMV should be interpreted with caution.

HYD and DEX tended to reduce the risks of mortality and IMV. However, we recorded higher rates of IMV and superimposed infection in patients with COVID-19 who received MET. Nevertheless, when we weigh the benefits and risks of MET, we strongly discourage its use regardless of the dose or regimen in clinical practice and further clinical studies. Although HYD was more effective than DEX in our network meta-analysis, a large-scale RCT following the protocol of the RECOVERY trial should be performed.

We observed little benefit of IL antagonists, contradicting the results of prior meta-analyses [15, 20] because we included a large-scale phase 3 RCT of SAR that reported a negative result [26]. IL antagonists significantly decreased the mortality rate and the incidence of IMV, primarily based on the effect of TOC, as reported previously [15, 16, 18]. Our network meta-analysis revealed that IL-6 antagonists (TOC or SAR) were superior to IL-1 antagonists in terms of mortality and IMV risk. We anticipate that IL-6 plays a greater role than IL-1 in the hyperinflammatory phase. In addition, IL-6 levels predict the possibility of IMV.

The efficacy of JAK inhibitors in our study was notable, particularly in terms of mortality. JAK inhibitors mitigate STAT3 hyperactivity, thereby improving immune dysregulation in severe COVID-19 [11]. In terms of the incidence of IMV, JAK inhibitors were inferior to other immunomodulators. Our findings were consistent with those of a previous meta-analysis [25]. Among JAK inhibitors, RUX was more beneficial than BAR concerning both mortality and IMV, but large-scale clinical trials are needed, as well as data for TOF. Considering the risk of superimposed infection, JAK inhibitors were superior to other treatments in all aspects. The risk–benefit ratio should be balanced for all immunomodulators.

Kommentare zum Review

Weitere Netzwerkmetaanalysen mit überwiegend in Deutschland derzeit nicht zugelassenen Arzneimitteln:

- Zhang C et al., 2021 [41]. Efficacy of COVID-19 Treatments: A Bayesian Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.
 - In this systematic review and NMA, we provided a detailed summary of trial characteristics of published RCTs for confirmed COVID-19 patients up to August 19, 2021 and reported effectiveness of treatments at both the drug and class levels in terms of mortality, mechanical ventilation, hospital discharge and viral clearance. Compared with SOC, imatinib, intravenous immunoglobulin and tocilizumab were shown to reduce the risk of mortality; baricitinib plus remdesivir, colchicine, dexamethasone, recombinant human G-CSF and tocilizumab resulted in fewer events of mechanical ventilation; tofacitinib, sarilumab, remdesivir, tocilizumab and baricitinib plus remdesivir demonstrated their effectiveness with significantly higher 14-day hospital discharge rates.
 - At the class level of treatments, antineoplastic agents including bamlanivimab, imatinib and INM005 could reduce mortality; immunostimulants containing interferon beta and recombinant human G-CSF showed clinical benefit over SOC in reducing mechanical ventilation; immunosuppressants consisting of canakinumab, sarilumab, tocilizumab and tofacitinib led to higher hospital discharge rates around 14 days, and the use of anthelmintics (ivermectin), anthelmintics plus antibacterials for systemic use (ivermectin plus doxycycline), endocrine therapy (proxalutamide) increased the rate of viral clearance on day 7. For other classes and outcomes, we observed no significant difference from SOC.
- Siemieniuk RA et al., 2020 [30]. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis.
 - Corticosteroids probably reduce the risk of death and mechanical ventilation and probably increase ventilator-free days. The evidence for corticosteroids comes primarily from patients who are hypoxic and admitted to hospital. Whether corticosteroids have any important effect on patients with non-severe disease remains uncertain.
 - Interleukin-6 inhibitors are likely to have some benefits, although the evidence regarding their impact on mortality remains of low certainty. Other meta-analyses using fixed effects (that is, they do not consider between-trial heterogeneity) found a significant mortality reduction. 105 223 Interleukin-6 inhibitors probably reduce risk of mechanical ventilation and may reduce duration of hospitalisation. The evidence for interleukin-6 inhibitors comes primarily from patients who are admitted to hospital and are hypoxic. The use (or not) of corticosteroids, and baseline C reactive protein levels did not appear to modify their effects, however data available for subgroup analyses was limited.
 - Whether or not remdesivir has any effect on mortality remains uncertain. If one believes the subgroup effect previously reported, remdesivir may reduce or have no effect on mortality in patients with less severe disease and may increase or have no effect on mortality in patients with critical illness. The subgroup effect however has only moderate credibility and whether or not remdesivir reduces or increases mortality in any subgroup is uncertain. Remdesivir may reduce risk of mechanical ventilation.
 - Evidence from our analyses suggests that colchicine may reduce mortality, mechanical ventilation, and duration of hospitalisation
 - Two trials examined the effect of JAK inhibitors and appear to show promising results. JAK inhibitors may reduce mortality, mechanical ventilation, and duration of

hospitalisation. They probably reduce the duration of mechanical ventilation. Further trials are needed to confirm these promising effects.

- Full dose anticoagulation did not appear to show any important effect. A separate meta-analysis of four trials that examined full dose anticoagulation versus prophylactic dose anticoagulation appeared to show a reduction in mortality in patients with severe but not critical illness⁴³; but these trials are not yet published in full and the data available is insufficient to judge whether or not it is a credible subgroup effect.
- Several interventions do not appear to have important impact on any patient-important outcomes, including angiotensin-converting enzyme inhibitors, azithromycin, hydroxychloroquine, interferon-beta, lopinavir-ritonavir, vitamin C, and vitamin D. For other interventions, there remains substantial uncertainty.

3.3 Leitlinien

Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN), Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), 2021 [12].

S3-Leitlinie: Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19. Stand: 28.02.2022

Zielsetzung/Fragestellung

Management stationäre Therapie von Patienten mit COVID-19.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

LoE/GoR

- GRADE Methodik

Sonstige methodische Hinweise

Für diese Version der Leitlinie (Februar 2022) wurden zu den Themen Medikamentöse Therapie, Thromboembolieprophylaxe/Antikoagulation und Maßnahmen bei akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz systematische Recherchen durchgeführt. Übernommen wurden Empfehlungen zur medikamentösen ambulanten Therapie von der Leitlinie der DEGAM im Sinne einer Leitlinienadaptation (1). Neu erstellt wurden Evidenzsynthesen zu Nirmatrelvir/Ritonavir. Zu allen diesen Themen wurden Empfehlungen bestätigt, modifiziert oder neu abgestimmt. Die restlichen Empfehlungen wurden ebenfalls bestätigt. Die einzelnen Hintergrundtexte wurden aktualisiert. Änderungen zur Vorversion sind in roter Schriftfarbe.

Empfehlungen

3.3. Spezifische medikamentöse Therapie

Für die medikamentöse Therapie von COVID-19 gibt es antivirale und immunmodulatorische Ansätze, die sich jeweils in den frühen- oder späteren Krankheitsphasen bewährt haben. Diese aktualisierte Version der Leitlinie bezieht erstmalig auch ambulante Therapien mit ein (vgl. auch S2e-Leitlinie der DEGAM (1)), welche durch die Verfügbarkeit von wirksamen antiviralen Therapeutika, insbesondere in der Frühphase der Erkrankung, stark an Bedeutung gewonnen haben. Die Frühphase bezieht sich auf die ersten Tage nach dem Auftreten von Symptomen und erstreckt sich je nach Evidenzgrundlage bis zu einem Zeitraum von 5 bis 7 Tage nach Symptombeginn. Naturgemäß können Patienten aus unterschiedlichen Gründen bereits in der Frühphase mit oder wegen einer SARS-CoV-2-Infektion hospitalisiert sein, sodass eine strikte Unterteilung von ambulanten stationären Patienten in Bezug auf die Frühphase bei der Evidenzbewertung im Sinne der klinischen Praktikabilität weitgehend vermieden wurde.

Im Folgenden sind Therapien aufgeführt, die in einem randomisiert-kontrollierten Studiendesign untersucht und Studienergebnisse peer-reviewed veröffentlicht worden sind. Es wird darauf verwiesen, dass einige der empfohlenen Arzneimittel (noch) nicht zur Anwendung in der COVID-19 Therapie zugelassen sind (Off-Label Use). Neue, bislang nicht für COVID-19 oder andere Indikationen zugelassene Arzneimittel, können im Rahmen von Artikel 5 (3) der Verordnung 726/2004 des Europäischen Parlaments und der Medizinischer Bedarf Versorgungssicherstellungsverordnung (MedBVSV) nach Empfehlung der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) jedoch bereits vor einer Marktzulassung eingesetzt werden.

3.3.1. Zusammenfassende Empfehlungen

In der COVID-19 Frühphase können Patienten ohne Impfschutz mit mindestens einem Risikofaktor für einen schweren Verlauf antiviral behandelt werden, um dieses Risiko zu reduzieren. Zur Verfügung stehen aktuell SARS-CoV-2 neutralisierende monoklonale Antikörper (MAK), Remdesivir (≤ 7 d nach Symptombeginn), Nirmatrelvir/Ritonavir (≤ 5 d nach Symptombeginn) und Molnupiravir (≤ 5 d nach Symptombeginn). Falls sich für eine Therapie entschieden wird, erfolgt diese als Einzelfallentscheidung unter Einbeziehung von Verfügbarkeit, Kontraindikationen, Hospitalisierungsstatus und individuellem Patientenrisiko. Immunsupprimierte Patienten, bei denen eine relevante Beeinträchtigung der Impfantwort bzw. humoralen Immunantwort besteht (15), sollten vorzugsweise mit MAK behandelt werden, welche nachweislich gegen die aktuell (02/2022) zirkulierenden Virusvarianten (einschl. Omikron) wirksam sind. Derzeit in Deutschland verfügbar und Omikron-wirksam ist der MAK Sotrovimab. Alle Patienten mit mindestens Low-Flow-Sauerstoff-Bedarf oder schwererem Erkrankungsverlauf sollen Dexamethason erhalten (WHO Skala 5-9). Patienten mit Low-Flow- oder High-Flow-Sauerstofftherapie (WHO Skala 5-6) können zusätzlich mit dem JAK-1 Antagonist Baricitinib behandelt werden. Ein klinischer Nutzen einer Therapie mit dem IL-6-Antagonisten Tocilizumab ist nur bei Patienten mit Sauerstoffbedarf und rasch progredientem Krankheitsverlauf hin zum respiratorischen Versagen (WHO Skala (5)/(6) zu erwarten. Tocilizumab soll unter keinen Umständen zusammen mit JAK-Inhibitoren wie Baricitinib eingesetzt werden. Der Nutzen oder Schaden einer sequentiellen Therapie wurde in klinischen Studien nicht geprüft. Der klinische Nutzen von Remdesivir bei Patienten mit Low-Flow- und High-Flow-Sauerstoff bis hin zur nicht-invasiven Beatmung (WHO Skala 5-6) bleibt auf Grundlage der vorliegenden Evidenz aus randomisiert kontrollierten Studien weiterhin unsicher. Bei Patienten mit invasiver Beatmung (WHO Skala 7-9) soll Remdesivir nicht eingesetzt werden.

Reduktion von Krankenhausaufnahmen oder Tod ARR/RR [95% KI]	COVID-19 Frühphase WHO 2-3 bzw. 4*	(Wegen COVID-19) hospitalisiert ohne O ₂ -Bedarf WHO Skala 4*	Niedrigfluss O ₂ WHO Skala 5	Hochfluss O ₂ NIV/CPAP WHO Skala 6	Invasive Beatmung WHO Skala 7-9	Mortalitätsreduktion für empfohlene Zielgruppe ARR/RR [95% KI]
Expertenkonsens	Sotrovimab[#] bei humoraler Immundefizienz: „sollte“ (schwach) so früh wie möglich					Expertenkonsens
ARR 7,2% -> 1,0% (- 6.2) RR 0.14 [0.04,0.48]	Sotrovimab[#] Symptome ≤ 5 Tage, Kein Impfschutz [†] + Risikofaktor „kann“ (offen)	Keine Empfehlung (Datenlage unzureichend)				-
ARR 6,4% -> 1,8% (- 4.6) RR 0.28 [0.11,0.75]	Remdesivir Symptome ≤ 7 Tage, Kein Impfschutz [†] + Risikofaktor „kann“ (offen)	„Weder für noch gegen“ (Datenlage widersprüchlich)			Remdesivir „soll nicht“ (stark)	-
ARR 6.1%-> 0.8% (- 5.3) RR 0.13 [0.07,0.27]	Nirmatrelvir/Ritonavir Symptome ≤ 5 Tage, Kein Impfschutz [†] + Risikofaktor „kann“ (offen)	Keine Empfehlung (Datenlage unzureichend)				-
ARR 9,3% -> 6,4% (- 2.9) RR 0.69 [0.49,0.96]	Molnupiravir[‡] Symptome ≤ 5 Tage, Kein Impfschutz [†] + Risikofaktor „kann“ (offen)	Keine Empfehlung (Datenlage unzureichend)				-
-	Dexamethason „soll nicht“ (stark)	Dexamethason „soll“ (stark)			-	ARR 31.6% -> 27.2% (- 4.4) RR 0.85 [0.76,0.97]
Nicht kombinieren	Keine Empfehlung (Datenlage unzureichend)		+ Baricitinib „sollte“ (schwach)		Keine Empfehlung (Datenlage unzureichend)	ARR 11,5% -> 6,8% (- 4.7) RR 0.59 [0.45,0.78]
	Tocilizumab „sollte nicht“ (schwach)			oder + Tocilizumab Bei rasch progredientem Verlauf Nicht in Kombination mit Baricitinib! „sollte“ (schwach)	Tocilizumab „sollte nicht“ (schwach)	ARR 30.2 % -> 26.6% (-3.6) RR 0.88 [0.81,0.96] [†]

* Patienten können bereits in der COVID-19 Frühphase mit oder wegen einer SARS-CoV-2 Infektion hospitalisiert sein. Die in Studien geprüfte WHO 4 Population hatte zumeist Symptombauern von über 7 Tagen.
[†] Die Wirksamkeit von MAK ist variantenabhängig. Sotrovimab ist gegen die derzeit zirkulierende Omikron-Variante wirksam [1].
[‡] Für Grunderkrankungen und/oder Therapien, die mit einer relevanten Beeinträchtigung der Impfantwort bzw. humoralen Immunantwort einhergehen siehe [RKI Bulletin 03/2022 \(1\)](#)
[†] Bei immunkompetenten Personen kann aktuell spätestens nach erfolgter Grundimmunisierung und Boosterimpfung von einem ausreichenden Impfschutz ausgegangen werden.
[†] Wenn keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten verfügbar und klinisch angemessen sind.
[†] Die Angaben für Tocilizumab beziehen sich auf die untersuchte Gesamtgruppe mit mehrheitlich fortgeschrittenem Krankheitsstadium. Eine Subgruppenanalyse wurde aus methodischen Gründen (unzureichende Differenzierbarkeit) nicht durchgeführt.

Abbildung 1: Übersicht der Empfehlungen der medikamentösen Therapie bei COVID-19, abhängig von der Krankheitsschwere.

3.3.2. Antivirale Therapieansätze

3.3.2.1. Monoklonale Antikörper

3.3.2.2. Sotrovimab

EMPFEHLUNG 1	Evidenzbasierte Empfehlung, neu 02/2022
Empfehlungsgrad: 0 ⇔	a) Sotrovimab kann bei Patienten mit COVID-19, bei denen kein Impfschutz und mindestens ein Risikofaktor für einen schweren Verlauf vorliegt, in der Frühphase der Erkrankung (≤ 5 Tage nach Symptombeginn) eingesetzt werden.
	Empfehlung (EK), neu 02/2022
EK	b) Immunsupprimierte Patienten mit COVID-19 mit hohem Risiko für einen schweren Verlauf, bei denen eine relevante Beeinträchtigung der Impfantwort zu erwarten ist, sollten innerhalb von 5 Tagen nach Symptombeginn mit Sotrovimab behandelt werden (Expertenkonsens).
<u>Qualität der Evidenz:</u> Frühphase Hospitalisierung/Tod: moderat ⊕⊕⊕⊖ 28-Tage-Sterblichkeit: niedrig ⊕⊕⊕⊖	<u>Literatur:</u> Gupta A et al. N Engl J Med. 2021 Nov 18;385(21):1941-1950. doi: 10.1056/NEJMoa2107934. Self WH et al. Lancet Infect Dis. 2021 Dec 23;S1473-3099(21)00751-9. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00751-9.
	Starker Konsens

3.3.2.3. Remdesivir

EMPFEHLUNG 2	Evidenzbasierte Empfehlung, aktualisiert 02/2022
Empfehlungsgrad: 0 ⇔	a) Remdesivir kann bei Patienten mit COVID-19, bei denen kein Impfschutz und mindestens ein Risikofaktor für einen schweren Verlauf vorliegt, in der Frühphase (≤ 7 Tage nach Symptombeginn) eingesetzt werden.
	Ergänzende Empfehlung (EK), neu 02/2022
EK	b) Immunsupprimierte Patienten mit COVID-19, bei denen eine relevante Beeinträchtigung der Impfantwort besteht, können mit Remdesivir behandelt werden, wenn keine wirksame Therapie mit monoklonalen Antikörpern verfügbar ist (Expertenkonsens).
	Evidenzbasiertes Statement, modifiziert 02/2022
	c) Es kann keine Empfehlung für oder gegen Remdesivir bei hospitalisierten Patienten mit COVID-19 Pneumonie und Low-Flow-Sauerstofftherapie abgegeben werden.
	Evidenzbasierte Empfehlung bestätigt 02/2022
Empfehlungsgrad: A ↓↓	d) Remdesivir soll nicht bei COVID-19-Patienten mit invasiver Beatmung eingesetzt werden.

<u>Qualität der Evidenz:</u> Frühphase Hospitalisierung/Tod bis Tag 28: moderat ⊕⊕⊕⊖ Fortgeschrittene Erkrankung (stationär) 28-Tage-Sterblichkeit: moderat ⊕⊕⊕⊖ Klinische Verschlechterung (Invasive Beatmung): Niedrig ⊕⊕⊖⊖	<u>Literatur:</u> Gottlieb R.L. et al. N Engl J Med. 2022 Jan 27;386(4):305-315. doi: 10.1056/NEJMoa2116846 Ansems K. et al. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Aug ;8(8):CD014962.doi: 10.1002/14651858.CD014962 Ader F et al. Lancet Infect Dis. 2022 Feb;22(2):209-221. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00485-0 Ali K et al. CMAJ. 2022 Jan 19;cmaj.211698. doi: 10.1503/cmaj.211698
	a-d) Starker Konsens

3.3.2.4. Nirmatrelvir/Ritonavir

EMPFEHLUNG 3	Evidenzbasierte Empfehlung, neu 02/2022
Empfehlungsgrad: 0 ⇔	Nirmatrelvir/Ritonavir kann bei erwachsenen Patienten mit COVID-19, bei denen kein Impfschutz und mindestens ein Risikofaktor für einen schweren Verlauf vorliegt, innerhalb der ersten 5 Tage nach Symptombeginn eingesetzt werden. Hinweis: Aufgrund des hohen Wechselwirkungspotentials müssen relevante Interaktionen mit bestehender Medikation zwingend vor Therapiebeginn überprüft werden.
<u>Qualität der Evidenz:</u> Frühphase 28-Tage-Sterblichkeit: niedrig ⊕⊕⊖⊖ Hospitalisierung/Tod bis Tag 28: niedrig ⊕⊕⊖⊖	<u>Literatur:</u> Hammond J et al. N Engl J Med. 2022 Feb 16. doi: 10.1056/NEJMoa2118542

Unerwünschte Ereignisse: moderat ⊕⊕⊕⊖	
	Starker Konsens

3.3.2.5. Molnupiravir

EMPFEHLUNG 4	Evidenzbasierte Empfehlung, neu 02/2022
Empfehlungsgrad: 0 ⇔	Molnupiravir kann, wenn keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten verfügbar und klinisch angemessen sind, bei Patienten mit COVID-19, bei denen kein Impfschutz und mindestens ein Risikofaktor für einen schweren Verlauf vorliegt, innerhalb der ersten 5 Tage nach Symptombeginn eingesetzt werden. Eine Schwangerschaft muss ausgeschlossen werden. Eine Aufklärung über die Teratogenität und potenzielle Mutagenität von Molnupiravir ist obligat.
<u>Qualität der Evidenz:</u> Frühphase 29-Tage-Sterblichkeit: niedrig ⊕⊕⊖⊖ Hospitalisierung/Tod bis Tag 29: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Unerwünschte Ereignisse: moderat ⊕⊕⊕⊖	<u>Literatur:</u> Bernal AJ et al. N Engl J Med. 2022 Feb 10;386(6):509-520. doi: 10.1056/NEJMoa2116044 Caraco J et al. NEJM Evid 2021 Dec 16. doi: 10.1056/EVIDoa2100043 Fischer WA et al. Sci Transl Med. 2022 Jan 19;14(628):eabl7430. doi: 10.1126/scitranslmed.abl7430 Khoo SH et al. J Antimicrob Chemother. 2021 Nov 12;76(12):3286-3295. doi: 10.1093/jac/dkab318 Arribas JR et al. NEJM Evid 2021 Dec 16. doi: 10.1056/EVIDoa2100044
	Starker Konsens

3.3.3. Immunmodulatorische Therapieansätze

3.3.3.1 Kortikosteroide

EMPFEHLUNG 5	Evidenzbasierte Empfehlung, aktualisiert 02/2022
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Bei Patienten mit COVID-19 und Low-Flow/High-Flow-Sauerstofftherapie oder nicht-invasiver/invasiver Beatmung soll eine Therapie mit systemischen Kortikosteroiden erfolgen. Die Therapie sollte mit 6 mg Dexamethason p.o. oder i.v. über zehn Tage erfolgen.
A ↓↓	Bei Patienten mit milder bis moderater Erkrankung ohne Notwendigkeit einer Sauerstoffgabe soll keine Therapie mit systemischen Kortikosteroiden erfolgen
<u>Qualität der Evidenz:</u> 30-Tage Sterblichkeit: moderat ⊕⊕⊕⊖ Unerwünschte Ereignisse: Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	<u>Literatur:</u> Horby P. et al. N Engl J Med. 2021 Feb 25;384(8):693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436 Tomazini BM et al. JAMA. 2020 Oct 6;324(13):1307-1316. doi: 10.1001/jama.2020.17021 Edalatfard M et al. Eur Respir J. 2020 Dec 24;56(6):2002808. doi: 10.1183/13993003.02808-2020 Dequin PF et al. JAMA. 2020 Oct 6;324(13):1298-1306. doi: 10.1001/jama.2020.16761 Jeronimo CMP et al. Clin Infect Dis. 2021 May 4;72(9):e373-e381. doi: 10.1093/cid/ciaa1177 Angus DC et al. JAMA. 2020 Oct 6;324(13):1317-1329. doi: 10.1001/jama.2020.17022 Wagner C et al. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Aug 16;8(8):CD014963. doi: 10.1002/14651858.CD014963
	Starker Konsens



3.3.3.2 Baricitinib

EMPFEHLUNG 6	Evidenzbasierte Empfehlung, aktualisiert 02/2022
Empfehlungsgrad: B ↑	Baricitinib sollte bei Patienten mit COVID-19 Pneumonie und Low-Flow-/High-Flow--Sauerstofftherapie oder nicht-invasiver Beatmung unter Beachtung der Kontraindikationen eingesetzt werden.
A ↓↓	Baricitinib soll nicht als Kombinationstherapie mit Tocilizumab eingesetzt werden.
<u>Qualität der Evidenz:</u> 28-Tage-Sterblichkeit: hoch ⊕⊕⊕⊕ 60-Tage-Sterblichkeit: moderat ⊕⊕⊕⊖ Klinische Verschlechterung/Tod: moderat ⊕⊕⊕⊖ Unerwünschte Ereignisse (alle Grade und SAE): hoch ⊕⊕⊕⊕	<u>Literatur:</u> Kalil A et al. N Engl J Med. 2021 Mar 4;384(9):795-807. doi: 10.1056/NEJMoa2031994. Epub 2020 Dec 11 Marconi VC. Et al. Lancet Respir Med. 2021 Aug 31;S2213-2600(21)00331-3. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00331-3 Ely EW. Lancet Respir Med. 2022 Feb 3;S2213-2600(22)00006-6. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00006-6 <u>Andere JAK-I:</u> Guimaraes PO et al. N Engl J Med. 2021 Jul 29;385(5):406-415. doi: 10.1056/NEJMoa2101643. Epub 2021 Jun 16
Spezielle AE (Sekundärinfektion): niedrig ⊕⊕⊖⊖	Cao Y et al. J Allergy Clin Immunol. 2020 Jul;146(1):137-146.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.019. Epub 2020 May 26
	Starker Konsens

3.3.3.3 Tocilizumab (TCZ)

EMPFEHLUNG 7	Evidenzbasierte Empfehlung, bestätigt 02/2022
Empfehlungsgrad: B ↑	Tocilizumab sollte bei COVID-19-Patienten mit progredient schwerer Erkrankung zur COVID-19-Behandlung verabreicht werden.
B ↓	Tocilizumab sollte nicht eingesetzt werden bei Erkrankung ohne oder mit niedrigem Sauerstoffbedarf sowie bei bestehender invasiver Beatmung.
A ↓↓	Tocilizumab soll nicht als Kombinationstherapie mit JAK-Inhibitoren angewendet werden.
<u>Qualität der Evidenz:</u> 28 Tage Sterblichkeit: moderat ⊕⊕⊕⊖ Vermeidung der Zunahme der Krankheitsschwere (Progress zu notwendiger Invasiver Beatmung): moderat ⊕⊕⊕⊖ Schwere unerwünschte Ereignisse: niedrig ⊕⊕⊖⊖ Unerwünschte Ereignisse: niedrig ⊕⊕⊖⊖	<u>Literatur:</u> Abani O et al. Lancet. 2021 May 1;397(10285):1637-1645. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00676-0 Gordon AC et al. N Engl J Med. 2021 Apr 22;384(16):1491-1502. doi: 10.1056/NEJMoa2100433 Rosas IO et al. N Engl J Med. 2021 Apr 22;384(16):1503-1516. doi: 10.1056/NEJMoa2028700 Ghosn L et al. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Mar 18;3(3):CD013881. doi: 10.1002/14651858.CD013881
	Starker Konsens

3.3.3.4 Anakinra

STATEMENT	Evidenzbasiertes Statement, aktualisiert 02/2022
	Bei hospitalisierten Patienten mit COVID-19 kann weder eine Empfehlung für noch gegen eine Therapie mit Anakinra gegeben werden.
<u>Qualität der Evidenz:</u> 28-Tage-Sterblichkeit: moderat ⊕⊕⊕⊖	<u>Literatur:</u> Tharaux, P. et al. Lancet Respir Med. 2021 Mar;9(3):295-304. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30556-7. Epub 2021 Jan 22. Declercq J et al. Lancet Respir Med. 2021 Dec;9(12):1427-1438. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00377-5.
Progression (Invasive Beatmung oder Tod): moderat ⊕⊕⊕⊖	Kharazmi et al. Immun Inflamm Dis. 2022 Feb; 10(2): 201–208. doi: 10.1002/iid3.563 Kyriazopoulou et al. Nat Med. 2021 Oct;27(10):1752-1760. doi: 10.1038/s41591-021-01499-z.
	Starker Konsens

3.3.4. Nicht empfohlene Medikamente

MEDIKAMENTÖSE INTERVENTION	Empfehlung bei hospitalisierten Patienten mit COVID-19	Mortalitätsreduktion absolut und Relatives Risiko (CI 95%)	Quality of evidence (bzgl. Mortalität)
Rekonvaleszentenplasma	Soll nicht	23,7% → 23,3% RR 0.98 (0.92 – 1.05)	High
Ivermectin	Soll nicht	9,6% → 5,8% RR 0.6 (0,14 – 2.51)	Very low
Vit D	Soll nicht	Not pooled/MA (heterogeneity)	k.A. (wenige pat-relevante Endpunkte untersucht)
Azithromycin	Soll nicht	22,3% → 21,9% RR 0.98 (0.9 – 1.06)	High
Colchicin	Soll nicht	20,7% → 20,7% RR 1 (0.93 – 1.08)	Moderate

Zusätzliche Informationen aus DEGAM, 2022 [11]. SARS-CoV-2/Covid-19-Informationen & Praxishilfen für niedergelassene Hausärztinnen und Hausärzte

Pharmakologische Therapie

8.1 Budesonid-Inhalation als Therapie

8.1.1 Empfehlung

Patientinnen und Patienten mit SARS-CoV-2-Infektion und Risiko für einen schweren Verlauf kann eine Budesonid-Inhalation: 2 x 800 µg/d für 7-14 Tage zur Senkung dieses Risikos angeboten werden (Off-label-Therapie).

Abstimmung DEGAM: 7 ja, 0 nein, 0 Enthaltungen; 100 % Zustimmung

Abstimmung: DGI, DGPI, DGIM, DGP, DGIIN, DGRh, DAIG, DGKJ, Patientenvertreterinnen: 4 ja, 5 nein, 1 Enthaltung; 44 % Zustimmung (nicht angenommen)

Qualität der Evidenz	Empfehlungsgrad
Mortalität	⊕⊕⊕⊖ (niedrig)
Hospitalisierung oder Tod	⊕⊕⊕⊖ (moderat)
Verkürzung der Symptombdauer	⊕⊕⊕⊖ (niedrig)
Symptomauflösung	⊕⊕⊕⊖ (moderat)
Lebensqualität	⊕⊕⊕⊖ (niedrig)

[1] Ramakrishnan et al., 2021 (STOIC Trial), [2] Yu et al., 2021 (PRINCIPLE Trial), [3] Clemency et al., 2021

8.1.2 Sondervotum

von DGI, DGPI, DGIM, DGP, DGIIN, DGRh, DAIG, DGKJ

Es kann weder eine Empfehlung für noch gegen Budesonid-Inhalation bei Patientinnen und Patienten mit SARS-CoV-2 Infektion abgegeben werden.

Abstimmung: DGI, DGPI, DGIM, DGP, DGIIN, DGRh, DAIG, DGKJ, Patientenvertreterinnen: 9 ja, 0 nein, 0 Enthaltung; 100 % Zustimmung

Abstimmung DEGAM: 0 ja, 7 nein, 0 Enthaltungen; 100 % Ablehnung

Statement

Sotrovimab als Therapie

8.2.1 Empfehlung

Sotrovimab kann bei Patientinnen und Patienten mit COVID-19, bei denen kein Impfschutz und mindestens ein Risikofaktor für einen schweren Verlauf vorliegt, innerhalb von 5 Tagen nach Symptombeginn eingesetzt werden.

Abstimmung: 17 ja, 0 nein, 2 Enthaltungen; 100 % Zustimmung

Empfehlungsgrad

0

8.2.2 Empfehlung

Immunsupprimierte Patientinnen und Patienten mit COVID-19 mit hohem Risiko für einen schweren Verlauf, bei denen eine relevante Beeinträchtigung der Impfantwort zu erwarten ist, sollten innerhalb von 5 Tagen nach Symptombeginn mit Sotrovimab behandelt werden.

Abstimmung: 17 ja, 0 nein, 2 Enthaltungen wegen Interessenkonflikt; 100 % Zustimmung

B

Qualität der Evidenz

Mortalität	⊕⊕⊕⊕ (niedrig)
Hospitalisierung oder Tod	⊕⊕⊕⊕ (moderat)
Sauerstofftherapiebedarf	⊕⊕⊕⊕ (moderat)
Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4	⊕⊕⊕⊕ (moderat)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	⊕⊕⊕⊕ (moderat)

[4] Gupta A et al., 2021 (COMET-ICE), [5] Kreuzberger N et al., 2021

8.3 Remdesivir als Therapie

8.3 Empfehlung

Remdesivir kann bei Patientinnen und Patienten mit COVID-19, bei denen kein Impfschutz und mindestens ein Risikofaktor für einen schweren Verlauf vorliegt, eingesetzt werden. Immunsupprimierte Patientinnen und Patienten mit COVID-19, bei denen eine relevante Beeinträchtigung der Impfantwort besteht, können mit Remdesivir behandelt werden, wenn keine wirksame Therapie mit monoklonalen Antikörpern verfügbar ist.

Beginn der Therapie innerhalb von 7 Tagen nach Symptombeginn; die Therapie ist am ehesten in spezialisierten Zentren durchführbar, z. B. in an Kliniken angebundenen Ambulanzen, ggf. Corona-Schwerpunktpraxen oder stationär.*

Abstimmung: 14 ja, 1 nein, 1 Enthaltung wegen Interessenkonflikt; 95 % Zustimmung

Qualität der Evidenz

Hospitalisierung oder Tod	⊕⊕⊕⊕ (moderat)
Unerwünschte Ereignisse (alle)	⊕⊕⊕⊕ (moderat)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	⊕⊕⊕⊕ (niedrig)

Empfehlungsgrad

0

[6] Gottlieb et al., 2021

*Erläuterung: Da Remdesivir an drei hintereinander folgenden Tagen intravenös (jeweils eine Stunde) verabreicht werden muss, stößt die Anwendung in der hausärztlichen Praxis auf logistische Probleme.

8.4 Fluvoxamin als Therapie

8.4 Statement

Es kann weder für noch gegen den Einsatz von Fluvoxamin eine Empfehlung abgegeben werden. (Off-label-Therapie)

Qualität der Evidenz

Mortalität	⊕⊕⊕⊖ (moderat)
Besuch Notaufnahme und/oder Krankenhausaufenthalt	⊕⊕⊕⊖ (moderat)

[7] Lenze EJ et al., 2020, [8] Reis G et al., 2021 (TOGETHER Trial)

8.6 Molnupiravir als Therapie

8.6 Empfehlung

Molnupiravir kann, wenn keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten verfügbar und klinisch angemessen sind, bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit COVID-19, bei denen kein Impfschutz und mindestens ein Risikofaktor für einen schweren Verlauf vorliegt, innerhalb der ersten 5 Tage nach Symptombeginn eingesetzt werden.

Eine Schwangerschaft muss ausgeschlossen werden. Eine Aufklärung über die Teratogenität und potenzielle Mutagenität von Molnupiravir ist obligat.

Abstimmung: 14 ja, 3 nein, 2 Enthaltungen wegen Interessenkonflikt; 82 % Zustimmung

Qualität der Evidenz

Qualität der Evidenz		Empfehlungsgrad
Mortalität	⊕⊕⊕⊖ (niedrig)	0
Hospitalisierung oder Tod	⊕⊕⊕⊖ (sehr niedrig)	
Unerwünschte Ereignisse	⊕⊕⊕⊖ (moderat)	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	⊕⊕⊕⊖ (moderat)	

[14] Khoo SH et al., 2021, [15] Fischer II WA et al., 2022, [16] Caraco Y et al., 2021, [17] Bernal AJ et al., 2021

8.8 Azithromycin als Therapie

8.8 Empfehlung

Azithromycin soll im ambulanten Bereich nicht zur Behandlung einer COVID-19-Erkrankung eingesetzt werden.

Abstimmung: 16 ja, 0 nein, 0 Enthaltungen; 100 % Zustimmung

Qualität der Evidenz

Qualität der Evidenz		Empfehlungsgrad
Mortalität	⊕⊕⊕⊖ (niedrig)	A
Hospitalisierung oder Tod	⊕⊕⊕⊖ (niedrig)	
Verbesserung des klinischen Status Tag 14	⊕⊕⊕⊕ (hoch)	
Unerwünschte Wirkungen jeder Schwere	⊕⊕⊕⊖ (niedrig)	

[24] Popp M et al., Antibiotics for the treatment of COVID-19. Cochrane Review darin: [25] Omrani AS et al., 2020, [26] Hinks TSC et al., 2021, [27] Johnston C et al., 2021, [28] Oldenburg CE et al., 2021, [29] Principle Trial Collaborative Group, Butler CC et al., 2021

8.9 Ivermectin als Therapie

8.9 Empfehlung

Ivermectin soll im ambulanten Bereich nicht zur Behandlung einer COVID-19-Erkrankung eingesetzt werden.

Abstimmung: 16 ja, 0 nein, 0 Enthaltungen; 100 % Zustimmung

Qualität der Evidenz		Empfehlungsgrad
Mortalität	⊕⊕⊕⊕ (niedrig)	A
Verschlechterung klinischer Status	⊕⊕⊕⊕ (niedrig)	
Virale Clearance an Tag 7	⊕⊕⊕⊕ (sehr niedrig)	

[30] Ahmed S et al., 2021, [31] López-Medina E et al., 2021, [32] Chaccour C et al., 2021, [33] Chachar AZK et al., 2020, [34] Podder CS et al., 2020, [35] Kishoria N et al., 2020, [36] Vallejos J et al., 2021 in: [37] Popp M et al., Ivermectin for preventing and treating COVID-19. 2021 Cochrane Review

8.10 Acetylsalicylsäure als Therapie

8.10 Empfehlung

Acetylsalicylsäure soll im ambulanten Bereich zur Therapie von an COVID-19 erkrankten Patientinnen und Patienten nicht eingesetzt werden.

Abstimmung: 16 ja, 0 nein, 0 Enthaltungen; 100 % Zustimmung

Qualität der Evidenz		Empfehlungsgrad
Mortalität	⊕⊕⊕⊕ (sehr niedrig)	A
Hospitalisierung oder Tod	⊕⊕⊕⊕ (sehr niedrig)	
Jegliches thrombotische Ereignis	⊕⊕⊕⊕ (sehr niedrig)	
Schwere Blutung	⊕⊕⊕⊕ (niedrig)	

[38] Connors JM et al., 2021

8.11 Colchicin als Therapie

8.11 Statement

Für Colchicin kann im ambulanten Bereich zur Therapie einer COVID-19 Erkrankung keine Empfehlung abgegeben werden.

Abstimmung: 16 ja, 0 nein, 0 Enthaltungen; 100 % Zustimmung

Qualität der Evidenz	
Mortalität	⊕⊕⊕⊕ (niedrig)
Hospitalisierung oder Tod	⊕⊕⊕⊕ (moderat)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	⊕⊕⊕⊕ (moderat)
Behandlungsbezogene unerw. Ereignisse	⊕⊕⊕⊕ (niedrig)

[39] Mikolajewska A et al, Colchicine for the treatment of COVID-19. Cochrane Review 2021

8.12 Systemische Steroide als Therapie

8.12 Empfehlung

Systemische Steroide sollen nicht zur COVID-19 Therapie im ambulanten Bereich eingesetzt werden.

Abstimmung: 16 ja, 0 nein, 0 Enthaltungen; 100 % Zustimmung

Empfehlungsgrad
Expertenkonsens

[40] Wagner C et al., 2021

Infectious Diseases Society of America (IDSA), 2022 [15]

Infectious Diseases Society of America guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19: version 8.0.0

Zielsetzung/Fragestellung

Develop evidence-based rapid guidelines intended to support patients, clinicians and other health-care professionals in their decisions about treatment and management of patients with COVID-19.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: kein Patientenvertreter;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Ovid Medline and Embase were searched through March 31, 2021
- Letzte Aktualisierung: March 23, 2022

LoE/GoR

- Risk of bias was assessed using the Cochrane Risk of Bias Tool for RCTs and the Risk of Bias Instrument for Non-randomized Studies - of Interventions (ROBINS-I)
- Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE)
- As per GRADE methodology, recommendations are labeled as “strong” or “conditional”. The words “we recommend” indicate strong recommendations and “we suggest” indicate conditional recommendations. Abbildung 1 provides the suggested interpretation of strong and weak recommendations for patients, clinicians, and healthcare policymakers. For recommendations where the comparators are not formally stated, the comparison of interest is implicitly referred to as “not using the intervention”. These recommendations acknowledge the current “knowledge gap” and aim at avoiding premature favorable recommendations for their use and to avoid encouraging the rapid diffusion of potentially ineffective or harmful interventions.

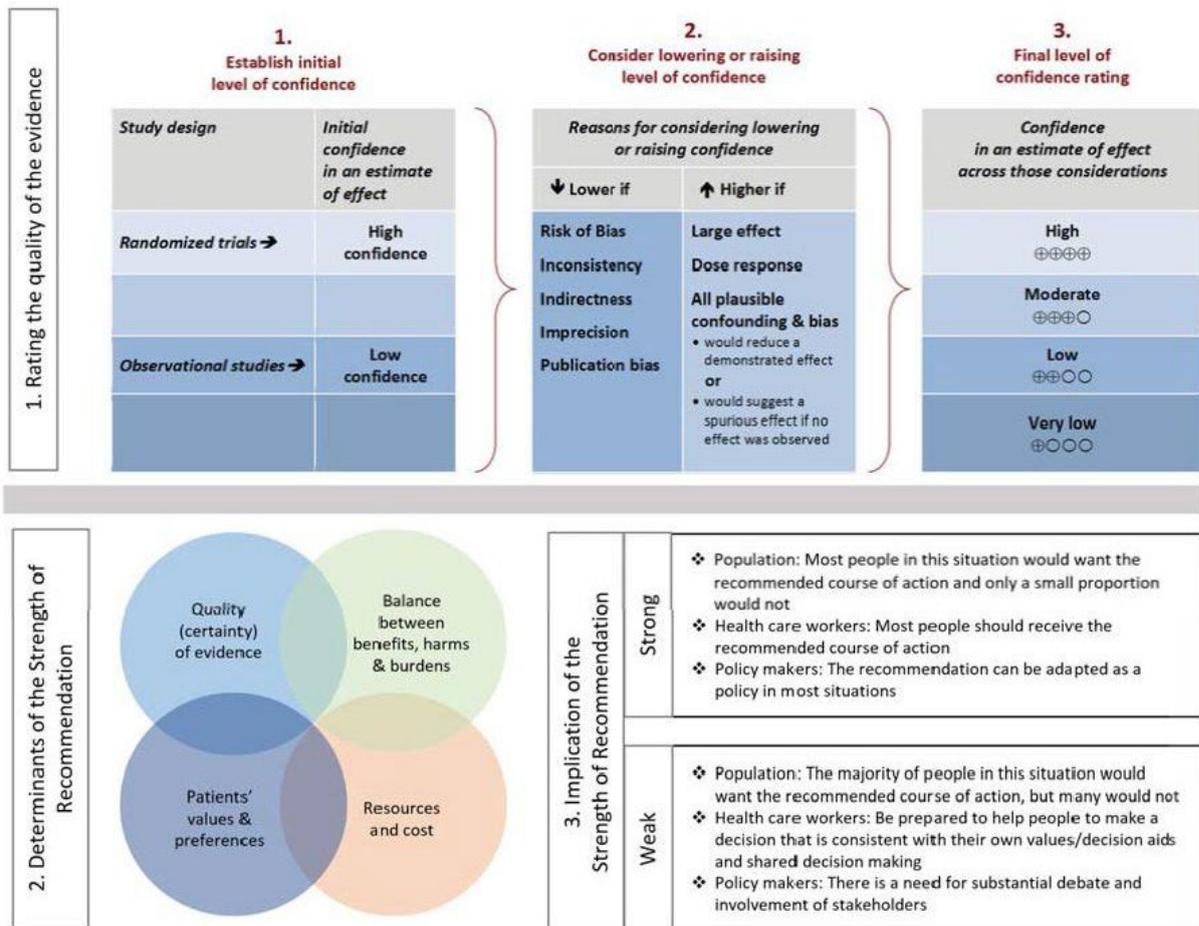


Abbildung 1: Approach and implications to rating the quality of evidence and strength of recommendations using the GRADE methodology (unrestricted use of the figure granted by the U.S. GRADE Network)

Sonstige methodische Hinweise

- In addition, given the need for an urgent response to a major public health crisis, the methodological approach was modified according to the Guidelines International Network/McMaster checklist for the development of rapid recommendations.
- For several interventions, no direct evidence was available other than case reports or mechanistic considerations. The panel either decided to include plausible indirect evidence and make a recommendation (e.g., from studies of SARS-CoV) or to provide a short narrative discussion of the intervention.
- This is a living guideline that will be frequently updated as new data emerges. Updates and changes to the guideline will be posted to the IDSA website.

EMPFEHLUNGEN

Hydroxychloroquine/Chloroquine; Hydroxychloroquine/Chloroquine plus Azithromycin

Section last reviewed and updated 12/23/2020

Last literature search conducted 12/14/2020

- Recommendation 1: Among hospitalized patients with COVID-19, the IDSA guideline panel recommends against hydroxychloroquine*. (Strong recommendation, Moderate certainty of evidence)
 - Remark: Chloroquine is considered to be class equivalent to hydroxychloroquine.
- Recommendation 2: Among hospitalized patients with COVID-19, the IDSA guideline panel recommends against hydroxychloroquine* plus azithromycin. (Strong recommendation, Low certainty of evidence)
 - Remark: Chloroquine is considered to be class equivalent to hydroxychloroquine.

Lopinavir/Ritonavir

Section last reviewed and updated 2/16/2022

Last literature search conducted 1/31/2022

- Recommendation 4: In persons exposed to COVID-19, the IDSA guideline panel recommends against post-exposure prophylaxis with lopinavir/ritonavir. (Strong recommendation, Moderate certainty of evidence)
- Recommendation 5: Among ambulatory patients with mild-to-moderate COVID-19, the IDSA guideline panel recommends against the use of lopinavir/ritonavir. (Strong recommendation, Moderate certainty of evidence)
- Recommendation 6: Among hospitalized patients with COVID-19, the IDSA guideline panel recommends against the use of the combination lopinavir/ritonavir. (Strong recommendation, Moderate certainty of evidence)

Glucocorticoids

Section last reviewed and updated 9/25/2020

Last literature search conducted 9/4/2020

- Recommendation 7: Among hospitalized critically ill patients* with COVID-19, the IDSA guideline panel recommends dexamethasone rather than no dexamethasone. (Strong recommendation, Moderate certainty of evidence)
 - Remark: If dexamethasone is unavailable, equivalent total daily doses of alternative glucocorticoids may be used. Dexamethasone 6 mg IV or PO for 10 days (or until discharge) or equivalent glucocorticoid dose may be substituted if dexamethasone unavailable. Equivalent total daily doses of alternative glucocorticoids to dexamethasone 6 mg daily are methylprednisolone 32 mg and prednisone 40 mg.
- Recommendation 8: Among hospitalized patients with severe**, but non-critical, COVID-19 the IDSA guideline panel suggests dexamethasone rather than no dexamethasone. (Conditional recommendation, Moderate certainty of evidence)
 - Remark: Dexamethasone 6 mg IV or PO for 10 days (or until discharge) or equivalent glucocorticoid dose may be substituted if dexamethasone unavailable. Equivalent total daily doses of alternative glucocorticoids to dexamethasone 6 mg daily are methylprednisolone 32 mg and prednisone 40 mg.
- Recommendation 9: Among hospitalized patients with non-severe*** COVID-19 without hypoxemia requiring supplemental oxygen, the IDSA guideline panel suggests against the use of glucocorticoids. (Conditional recommendation, Low certainty of evidence)

Inhaled Corticosteroids

Section last reviewed and updated 3/14/2022

Last literature search conducted 2/28/2022

- Recommendation 10 (NEW 3/14/2022): Among ambulatory patients with mild-to-moderate COVID-19, the IDSA guideline panel suggests against inhaled corticosteroids outside of the context of a clinical trial. (Conditional recommendation, Moderate certainty of evidence)

Interleukin-6 Inhibitors

Section last reviewed and updated on 9/14/2021

Last literature search conducted 8/31/2021

- Recommendation 11: Among hospitalized adults with progressive severe* or critical** COVID-19 who have elevated markers of systemic inflammation, the IDSA guideline panel suggests tocilizumab in addition to standard of care (i.e., steroids) rather than standard of care alone. (Conditional recommendation, Low certainty of evidence)
 - Patients, particularly those who respond to steroids alone, who put a high value on avoiding possible adverse events of tocilizumab and a low value on the uncertain mortality reduction, would reasonably decline tocilizumab.
 - In the largest trial on the treatment of tocilizumab, criterion for systemic inflammation was defined as CRP ≥ 75 mg/L.
- Recommendation 12: When tocilizumab is not available for patients who would otherwise qualify for tocilizumab, the IDSA guideline panel suggests sarilumab in addition to standard of care (i.e., steroids) rather than standard of care alone. (Conditional recommendation, Very low certainty of evidence)
 - Remark: Patients, particularly those who respond to steroids alone, who put a high value on avoiding possible adverse events of sarilumab and a low value on the uncertain mortality reduction, would reasonably decline sarilumab.

Convalescent Plasma

Section last reviewed and updated 2/3/2022

Last literature search conducted 1/31/2022

- Recommendation 13: Among patients hospitalized with COVID-19, the IDSA guideline panel recommends against COVID-19 convalescent plasma. (Strong recommendation, Moderate certainty of evidence)
- Recommendation 14: Among ambulatory patients with mild-to-moderate COVID-19 at high risk for progression to severe disease who have no other treatment options*, the IDSA guideline panel suggests FDA-qualified high-titer COVID-19 convalescent plasma within 8 days of symptom onset rather than no high-titer COVID-19 convalescent plasma. (Conditional recommendation, Low certainty of evidence)
 - In the United States, FDA EUA only authorizes use in patients with immunosuppressive disease or receiving immunosuppressive treatment.
 - Patients, particularly those who are not immunocompromised, who place a low value on the uncertain benefits (reduction in the need for mechanical ventilation, hospitalization, and death) and a high value on avoiding possible adverse events associated with convalescent plasma would reasonably decline convalescent plasma.

Remdesivir

Section last reviewed and updated 2/7/2022

Last literature search conducted 1/31/2022

- Recommendation 15: Among patients (ambulatory or hospitalized) with mild-to-moderate COVID-19 at high risk for progression to severe disease, the IDSA guideline panel suggests remdesivir initiated within seven days of symptom onset rather than no remdesivir. (Conditional recommendation, Low certainty of evidence)
 - Dosing for remdesivir is 200 mg on day one followed by 100 mg on days two and three. Pediatric dosing is 5 mg/kg on day 1 and 2.5 mg/kg on subsequent days.
 - Options for treatment and management of ambulatory patients include nirmatrelvir/ritonavir, three-day treatment with remdesivir, molnupiravir, and neutralizing monoclonal antibodies. Patient specific factors (e.g., patient age, symptom duration, renal function, drug interactions), product availability, and institutional capacity and infrastructure should drive decision-making regarding choice of agent. Data for combination treatment do not exist in this setting.
 - Recommendation 16: In patients on supplemental oxygen but not on mechanical ventilation or ECMO, the IDSA panel suggests treatment with five days of remdesivir rather than 10 days of remdesivir. (Conditional recommendation, Low certainty of evidence)
 - Recommendation 17a: In hospitalized patients with severe* COVID-19, the IDSA panel suggests remdesivir over no antiviral treatment. (Conditional recommendation, Moderate certainty of evidence)
- *Severe illness is defined as patients with SpO2 ≤94% on room air.*
- Recommendation 17b: In patients with COVID-19 on invasive ventilation and/or ECMO, the IDSA panel suggests against the routine initiation of remdesivir (Conditional recommendation, Very low certainty of evidence)

Famotidine

Section last reviewed and updated 6/22/2020

Last literature search conducted 6/18/2020

- Recommendation 18: Among hospitalized patients with severe COVID-19, the IDSA panel suggests against famotidine use for the sole purpose of treating COVID-19 outside of the context of a clinical trial. (Conditional recommendation, very low certainty of evidence)

The last literature search was conducted on June 18, 2020 and we identified one non-randomized study in COVID. There were no new non-indexed RCTs available.

Neutralizing Antibodies for Treatment

Section last reviewed and updated 3/3/2022

Last literature search conducted 1/31/2022

- Recommendation 21: Among ambulatory patients with mild to moderate COVID-19 at high risk for progression to severe disease, the IDSA guideline panel suggests bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab, or sotrovimab rather than no neutralizing antibody treatment. (Conditional recommendation, Moderate certainty of evidence)
 - Dosing for casirivimab/imdevimab is casirivimab 600 mg and imdevimab 600 mg IV. Subcutaneous injection is a reasonable alternative in patients for whom it cannot be given intravenously.
 - Dosing for sotrovimab is sotrovimab 500 IV once.
 - Dosing for bamlanivimab/etesevimab is bamlanivimab 700 mg and etesevimab 1400 mg IV.

- Patients with mild to moderate COVID-19 who are at high risk of progression to severe disease admitted to the hospital for reasons other than COVID-19 may also receive bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab, or sotrovimab.
- Local variant susceptibility should be considered in the choice of the most appropriate neutralizing antibody therapy. Local availability of different monoclonal antibody combinations may be affected by predominance of local variants.
- There are limited data on efficacy of bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab, or sotrovimab in high-risk patients under 18 years of age.
- Recommendation 22 (NEW 3/3/2022): In ambulatory patients with mild-to-moderate COVID-19 at high risk for progression to severe disease, the IDSA guideline panel recommends bebtelovimab only in the context of a clinical trial. (Knowledge gap)
- Recommendation 23: Among hospitalized patients with severe COVID-19, the IDSA guideline panel recommends against bamlanivimab monotherapy. (Strong recommendation, Moderate certainty of evidence)

Janus Kinase Inhibitors: Baricitinib

Section last reviewed and updated 10/11/2021

Last literature search conducted 9/30/2021

- Recommendation 24: Among hospitalized adults with severe* COVID-19 having elevated inflammatory markers, the IDSA panel suggests baricitinib rather than no baricitinib. (Conditional recommendation, Moderate certainty of evidence)
 - Baricitinib 4 mg per day (or appropriate renal dosing) up to 14 days or until discharge from hospital.
 - Baricitinib appears to demonstrate the most benefit in those with severe COVID-19 on high-flow oxygen/non-invasive ventilation at baseline.
 - Limited additional data suggest a mortality reduction even among patients requiring mechanical ventilation.
 - Patients who receive baricitinib for treatment of COVID-19 should not receive tocilizumab or other IL-6 inhibitors.
- Recommendation 25: Among hospitalized patients with severe* COVID-19 who cannot receive a corticosteroid (which is standard of care) because of a contraindication, the IDSA guideline panel suggests use of baricitinib with remdesivir rather than remdesivir alone. (Conditional recommendation, Low certainty of evidence)
 - Remark: Baricitinib 4 mg daily dose for 14 days or until hospital discharge. The benefits of baricitinib plus remdesivir for persons on mechanical ventilation are uncertain.

**Severe illness is defined as patients with SpO₂ ≤94% on room air, including patients on supplemental oxygen, oxygen through a high-flow device, or non-invasive ventilation.*

Janus Kinase Inhibitors: Tofacitinib

Section last reviewed and updated 8/21/2021

Last literature search conducted 7/31/2021

- Recommendation 26: Among hospitalized adults with severe* COVID-19, but not on non-invasive or invasive mechanical ventilation, the IDSA panel suggests tofacitinib rather than no tofacitinib. (Conditional recommendation, Low certainty of evidence)
 - Tofacitinib appears to demonstrate the most benefit in those with severe COVID-19 on supplemental or high-flow oxygen.
 - Patients treated with tofacitinib should be on at least prophylactic dose anticoagulant.

- Patients who receive tofacitinib should not receive tocilizumab or other IL-6 inhibitor for treatment of COVID-19.
- The STOP-COVID Trial did not include immunocompromised patients.

**Severe illness is defined as patients with SpO₂ ≤94% on room air, including patients on supplemental oxygen or oxygen through a high-flow device.*

Ivermectin

Section last reviewed and updated 8/10/2021

Last literature search conducted 7/31/2021

- Recommendation 27: In hospitalized patients with COVID-19, the IDSA panel suggests against ivermectin outside of the context of a clinical trial. (Conditional recommendation, very low certainty of evidence)
- Recommendation 28: In ambulatory persons with COVID-19, the IDSA panel suggests against ivermectin outside of the context of a clinical trial. (Conditional recommendation, very low certainty of evidence)

Fluvoxamine

Section last reviewed and updated 11/8/2021

Last literature search conducted 10/31/2021

- Recommendation 29: Among ambulatory patients with COVID-19, the IDSA guideline panel recommends fluvoxamine only in the context of a clinical trial. (Knowledge gap)

Nirmatrelvir/Ritonavir

Section last reviewed and updated 12/29/2021

Last literature search conducted 12/28/2021

- Recommendation 30: In ambulatory patients with mild to moderate COVID-19 at high risk for progression to severe disease, the IDSA guideline panel suggests nirmatrelvir/ritonavir initiated within five days of symptom onset rather than no nirmatrelvir/ritonavir. (Conditional recommendation, Low certainty of evidence)
 - Patients' medications need to be screened for serious drug interactions (i.e., medication reconciliation). Patients on ritonavir- or cobicistat-containing HIV or HCV regimens should continue their treatment as indicated.
 - Dosing based on renal function:
 - Estimated glomerular filtration rate (eGFR) > 60 ml/min: 300 mg nirmatrelvir/100 ritonavir every 12 hours for five days
 - eGFR ≤60 and ≥30 mL/min: 150 mg nirmatrelvir/100 mg ritonavir every 12 hours for five days
 - eGFR <30 mL/min: not recommended
 - Patients with mild to moderate COVID-19 who are at high risk of progression to severe disease admitted to the hospital for reasons other than COVID-19 may also receive nirmatrelvir/ritonavir

Molnupiravir

Section last reviewed and updated 12/28/2021

Last literature search conducted 12/28/2021

- Recommendation 31: In ambulatory patients (≥ 18 years) with mild to moderate COVID-19 at high risk for progression to severe disease who have no other treatment options*, the IDSA guideline panel suggests molnupiravir initiated within five days of symptom onset rather than no molnupiravir. (Conditional recommendation, Low certainty of evidence)
 - Patients who put a higher value on the putative mutagenesis, adverse events or reproductive concerns, and a lower value on the uncertain benefits, would reasonably decline molnupiravir.
 - Molnupiravir 800 mg for five days.
 - Patients with mild to moderate COVID-19 who are at high risk of progression to severe disease admitted to the hospital for reasons other than COVID-19 may also receive molnupiravir.
 - Molnupiravir is not authorized under the FDA EUA for use in patients < 18 years, because it may affect bone and cartilage growth.
 - Molnupiravir is not recommended under the FDA EUA for use during pregnancy.
 - Molnupiravir is not authorized under the FDA EUA for pre-exposure or post-exposure prevention of COVID-19 or for initiation of treatment in patients hospitalized due to COVID-19, because benefit of treatment has not been observed in individuals when treatment is started after hospitalization due to COVID-19.

National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce, 2022 [24].

Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19: version 51

Zielsetzung/Fragestellung

This guideline aims to provide specific, patient-focused recommendations on management and care of people with suspected or confirmed COVID-19. With the exception of chemoprophylaxis for the prevention of infection in people exposed to COVID-19, the guideline does not include other interventions used in the prevention of COVID-19 infection or transmission. Within each recommendation, the patient population of interest is specified.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: multidisciplinary guideline panels;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: All panel members complete a declaration of potential conflicts of interest, and absent themselves from discussions related to these potential conflicts;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert

Recherche/Suchzeitraum:

- Ständige Aktualisierung: Stand: 26.03.2022

LoE/GoR

- For systematic reviews, the risk of bias or quality assessment of included studies presented in the review is used where available. For individual primary studies, each study is assessed for risk of bias. Randomised trials are assessed using the Cochrane Risk of Bias 2.0 assessment tool. Non-randomised studies are assessed using the ROBINS-I Risk of Bias assessment tool.
- This guideline uses GRADE methodology, which is supported by the online guideline development and publication platform 'MAGICapp' (Making GRADE the Irresistible Choice)
- The following criteria are used in determining the strength of recommendations:
 - Strong for: moderate to high certainty evidence suggests that benefits in critical outcomes clearly outweigh the reported harms; a strong recommendation can be made in the absence of high-certainty evidence if patients are expected to highly desire such practice and there are no potential harms in providing it.
 - Strong against: moderate to high certainty evidence suggests harms outweigh benefits; high certainty evidence suggests lack of benefits.
 - Conditional for: moderate to high certainty evidence suggests equivalent benefits and harms, patients would mostly want to receive the practice, and there is no significant resources implication in doing so; low certainty evidence suggests benefits outweigh harms and there are no significant implications in patients' preferences or resources implications.
 - Conditional against: moderate to high certainty evidence suggests equivalent benefits and harms, but there is expected large variation in patients' preference to receive this practice or important resource implications; low certainty evidence suggests harms outweigh benefits and there are no significant implications in patients' preferences or resource implications.
 - Consensus statement: evidence is absent or of insufficient certainty; unclear balance between benefits and harms, and there is expected large variation in patients' preferences. No formal method of reaching consensus was used but this was addressed in internal reviews.

Recommendations

6. Disease-modifying treatments

6.1 Recommended disease-modifying treatments

6.1.1 Casirivimab plus imdevimab (Ronapreve)

6.1.1.1 Casirivimab plus imdevimab (Ronapreve) for adults

 Conditional recommendation

Consider using casirivimab plus imdevimab within 7 days of symptom onset in adults with COVID-19 who do not require oxygen and who have one or more risk factors for disease progression.

 Conditional recommendation

Consider using casirivimab plus imdevimab in **seronegative** adults hospitalised with moderate-to-critical COVID-19.

 Not recommended

Do not use casirivimab plus imdevimab in **seropositive** adults hospitalised with moderate-to-critical COVID-19.

6.1.1.2 Casirivimab plus imdevimab (Ronapreve) for pregnant or breastfeeding women

 Conditional recommendation

Consider using casirivimab plus imdevimab within 7 days of symptom onset in pregnant or breastfeeding women with COVID-19 who do not require oxygen and have one or more risk factors for disease progression.

 Conditional recommendation

Consider using casirivimab plus imdevimab in **seronegative** pregnant or breastfeeding women hospitalised with moderate to critical COVID-19.

 Not recommended

Do not use casirivimab plus imdevimab in **seropositive** pregnant or breastfeeding women who are hospitalised with moderate-to-critical COVID-19.

6.1.1.3 Casirivimab plus imdevimab (Ronapreve) for children and adolescents

 Consensus recommendation

Consider using, in exceptional circumstances, casirivimab plus imdevimab within 7 days of symptom onset in **children and adolescents with COVID-19 aged 12 years and over and weighing at least 40 kg who do not require oxygen** and who are at high risk of deterioration.

 Only in research settings

Do not use casirivimab plus imdevimab in children under 12 years of age without risk factors for deterioration who have **mild or asymptomatic COVID-19** outside of randomised trials with appropriate ethical approval.

 Consensus recommendation

Consider using, in exceptional circumstances, casirivimab plus imdevimab in **seronegative** children and adolescents aged 12 years and over and weighing at least 40 kg who require oxygen and who are at high risk of disease progression.

 Not recommended

Do not use casirivimab plus imdevimab in **seropositive** children and adolescents hospitalised with moderate-to-critical COVID-19.

6.1.2 Corticosteroids (inhaled)

6.1.2.1 Corticosteroids (inhaled) for adults

 Conditional recommendation

Consider using inhaled corticosteroids (budesonide or ciclesonide) within 14 days of symptom onset in adults with COVID-19 who do not require oxygen and who have one or more risk factors for disease progression.

6.1.2.2 Corticosteroids (inhaled) for children and adolescents

 Conditional recommendation

Consider using inhaled corticosteroids (budesonide and ciclesonide) within 14 days of symptom onset for the treatment of symptomatic COVID-19 in children and adolescents who do not require oxygen and who have one or more risk factors for disease progression.

6.1.3 Corticosteroids (systemic)

6.1.3.1 Corticosteroids (systemic) for adults

 Recommended

Use intravenous or oral dexamethasone for up to 10 days (or acceptable alternative regimen) in **adults with COVID-19 who require oxygen** (including mechanically ventilated patients).

 Conditional recommendation against

Do not routinely use dexamethasone (or other systemic corticosteroid) to treat COVID-19 in **adults who do not require oxygen**.

6.1.3.2 Corticosteroids (systemic) for pregnant or breastfeeding women

 Recommended

Use dexamethasone 6mg intravenously or orally for up to 10 days in **pregnant or breastfeeding women with COVID-19 who require oxygen** (including mechanically ventilated patients).

If steroids are indicated for fetal lung maturity in women at risk of preterm birth, a standard antenatal corticosteroid regimen should be used (e.g. intramuscular dexamethasone 6mg every 12 hours for four doses), followed by 6mg dexamethasone daily until 10 days has been reached.

If steroids are not indicated for fetal lung maturity, use dexamethasone 6mg daily intravenously or orally for up to 10 days.

 Conditional recommendation against

Do not routinely use dexamethasone (or other systemic corticosteroid) to treat COVID-19 in pregnant or breastfeeding women who do not require oxygen.

6.1.3.3 Corticosteroids (systemic) for children and adolescents

Conditional recommendation

Consider using dexamethasone daily intravenously or orally for up to 10 days (or acceptable alternative regimen) in **children and adolescents with acute COVID-19 who require oxygen** (including mechanically ventilated patients).

Conditional recommendation against

Do not routinely use dexamethasone (or other oral or parenteral steroids) to treat COVID-19 in **children and adolescents who do not require oxygen**.

6.1.4 Molnupiravir (Lagevrio)

6.1.4.1 Molnupiravir (Lagevrio) for adults

Consensus recommendation

Consider using molnupiravir within 5 days of symptom onset in unvaccinated* adults with COVID-19 who do not require oxygen and who have one or more risk factors for disease progression, where other treatments (such as sotrovimab or nirmatrelvir plus ritonavir) are not suitable or available.

Within the patient population for which molnupiravir is recommended for use (see Remark), decisions about the appropriateness of treatment with molnupiravir should be based on the patient's individual risk of severe disease, on the basis of age and multiple risk factors, COVID-19 vaccination status and time since vaccination.

** Individuals who had received one or more doses of SARS-CoV-2 vaccine were excluded from the trial. The efficacy of molnupiravir is unclear in individuals who are up-to-date with vaccination or partially vaccinated. Additional recommendations for other patient groups are currently under development and will be included in a future version of the guideline.*

Consensus recommendation

In addition to at-risk unvaccinated adults, also consider using molnupiravir within 5 days of symptom onset in adults with COVID-19 who do not require oxygen and:

- are immunocompromised regardless of vaccination status; or
- who are not up-to-date with vaccination and who are at high risk of severe disease on the basis of age and multiple risk factors

AND where other treatments (such as sotrovimab or nirmatrelvir plus ritonavir) are not suitable or available.

Implications for research

I
Given the limited evidence of benefit or safety, small effect sizes and absence of evidence evaluating the effectiveness of molnupiravir for SARS-CoV-2 variants of concern, rigorous data collection should be undertaken on indications and key outcomes for patients who receive treatment with molnupiravir.

6.1.4.2 Molnupiravir (Lagevrio) for pregnant or breastfeeding women

Only in research settings

Do not use molnupiravir (Lagevrio) for the treatment of COVID-19 in pregnant or breastfeeding women outside of randomised trials with appropriate ethical approval.

6.1.4.3 Molnupiravir (Lagevrio) for children and adolescents

Only in research settings

Do not use molnupiravir (Lagevrio) for the treatment of COVID-19 in children and adolescents outside of randomised trials with appropriate ethical approval.

6.1.5 Nirmatrelvir plus ritonavir (Paxlovid)

6.1.5.1 Nirmatrelvir plus ritonavir (Paxlovid) for adults

Conditional recommendation

Consider using nirmatrelvir plus ritonavir (Paxlovid) within 5 days of symptom onset in unvaccinated adults* with COVID-19 who do not require oxygen and who have one or more risk factors for disease progression.

Within the patient population for which nirmatrelvir plus ritonavir is conditionally recommended for use (see Remark), decisions about the appropriateness of treatment with nirmatrelvir plus ritonavir should be based on the patient's individual risk of severe disease, on the basis of age and multiple risk factors, COVID-19 vaccination status and time since vaccination.

** Individuals who had received one or more doses of SARS-CoV-2 vaccine were excluded from the trial. The efficacy of nirmatrelvir plus ritonavir is unclear in individuals who are up-to-date with vaccination or partially vaccinated. See [consensus recommendation](#) for guidance on use of nirmatrelvir plus ritonavir in vaccinated patients or in immunocompromised patients regardless of vaccination status.*

Consensus recommendation

In addition to at-risk unvaccinated adults, also consider using nirmatrelvir plus ritonavir (Paxlovid) within 5 days of symptom onset in adults with COVID-19 who do not require oxygen and:

- are immunocompromised regardless of vaccination status; or
- who are not up-to-date with vaccination and who are at high risk of severe disease on the basis of age and multiple risk factors.

6.1.5.2 Nirmatrelvir plus ritonavir (Paxlovid) for pregnant or breastfeeding women

Only in research settings

Do not use nirmatrelvir plus ritonavir (Paxlovid) in pregnant or breastfeeding women outside of randomised trials with appropriate ethical approval.

6.1.5.3 Nirmatrelvir plus ritonavir (Paxlovid) for children and adolescents

 Only in research settings

Do not use nirmatrelvir plus ritonavir (Paxlovid) in children and adolescents outside of randomised trials with appropriate ethical approval.

6.1.6 Other immunomodulating drugs

6.1.6.1 Baricitinib

6.1.6.1.1 Baricitinib for adults

 Conditional recommendation

Consider using baricitinib in adults hospitalised with COVID-19 who require supplemental oxygen.

6.1.6.1.2 Baricitinib for pregnant or breastfeeding women

 Only in research settings

Do not use baricitinib for the treatment of COVID-19 in pregnant or breastfeeding women outside randomised trials with appropriate ethical approval.

6.1.6.1.3 Baricitinib for children and adolescents

 Only in research settings

Do not use baricitinib for the treatment of COVID-19 in children and adolescents outside randomised trials with appropriate ethical approval.

6.1.6.2 Sarilumab

6.1.6.2.1 Sarilumab for adults

 Conditional recommendation

Consider using sarilumab for the treatment of COVID-19 in adults who require high-flow oxygen, non-invasive ventilation or invasive mechanical ventilation.

6.1.6.2.2 Sarilumab for pregnant or breastfeeding women

 Only in research settings

Do not use sarilumab for the treatment of COVID-19 in pregnant or breastfeeding women outside randomised trials with appropriate ethical approval.

6.1.6.2.3 Sarilumab for children and adolescents

 Only in research settings

Do not use sarilumab for the treatment of COVID-19 in children and adolescents outside randomised trials with appropriate ethical approval.

6.1.6.3 Tocilizumab

6.1.6.3.1 Tocilizumab for adults

 Conditional recommendation

Consider using tocilizumab for the treatment of COVID-19 in adults who require supplemental oxygen, particularly where there is evidence of systemic inflammation.

6.1.6.3.2 Tocilizumab for pregnant or breastfeeding women

 Conditional recommendation

Consider using tocilizumab for the treatment of COVID-19 in pregnant or breastfeeding women who require supplemental oxygen, particularly where there is evidence of systemic inflammation.

6.1.6.3.3 Tocilizumab for children and adolescents

 Conditional recommendation

Consider using tocilizumab for the treatment of COVID-19 in children and adolescents who require supplemental oxygen, particularly where there is evidence of systemic inflammation.

6.1.7 Remdesivir

6.1.7.1 Remdesivir for adults

 Conditional recommendation

Consider using remdesivir in adults with COVID-19 who require oxygen but do not require non-invasive or invasive ventilation.

 Not recommended

Do not start remdesivir in adults hospitalised with COVID-19 who require non-invasive or invasive ventilation.

 Conditional recommendation

Consider using remdesivir within 7 days of symptom onset in unvaccinated* adults with COVID-19 who do not require oxygen and who have one or more risk factors for disease progression.

Within the patient population for which remdesivir is conditionally recommended for use (see Remark), decisions about the appropriateness of treatment with remdesivir should be based on the patient's individual risk of severe disease, on the basis of age and multiple risk factors, COVID-19 vaccination status and time since vaccination.

** Individuals who had received one or more doses of SARS-CoV-2 vaccine were excluded from the trial. The efficacy of remdesivir is unclear in individuals who are up-to-date with vaccination or partially vaccinated. See [consensus recommendation](#) for guidance on use of remdesivir in vaccinated patients or in immunocompromised patients regardless of vaccination status.*

 Consensus recommendation

In addition to at-risk unvaccinated adults, also consider using remdesivir within 7 days of symptom onset in adults with COVID-19 who do not require oxygen and:

- are immunocompromised regardless of vaccination status; or
- who are not up-to-date with vaccination and who are at high risk of severe disease on the basis of age and multiple risk factors.

6.1.7.2 Remdesivir for pregnant or breastfeeding women

 Conditional recommendation

Consider using remdesivir in pregnant or breastfeeding women hospitalised with COVID-19 who require oxygen but do not require non-invasive or invasive ventilation.

 Not recommended

Do not start remdesivir in pregnant or breastfeeding women hospitalised with COVID-19 who require non-invasive or invasive ventilation.

Conditional recommendation New

Consider using remdesivir within 7 days of symptom onset in pregnant women with COVID-19 who do not require oxygen and who have one or more additional risk factors for disease progression.

Remark:

In adults with confirmed COVID-19 who do not require oxygen, remdesivir probably decreases the risk of hospitalisation if taken within 7 days of onset of symptoms.

Results are based on a single trial [644], in which unvaccinated adults were administered three intravenous doses of remdesivir on consecutive days (200 mg on day 1, followed by 100 mg on days 2 and 3). Based on the inclusion criteria for this trial, risk factors for disease progression include the following:

- Age \geq 60 years
- Diabetes
- Obesity (BMI \geq 30 kg/m²)
- Chronic kidney disease (any stage)
- Cardiovascular or cerebrovascular disease (coronary artery disease, congenital heart disease, heart failure, cardiomyopathy or history of stroke)
- Hypertension (systemic or pulmonary)
- Chronic liver disease
- Chronic lung disease (chronic obstructive pulmonary disease, moderate-severe asthma, cystic or pulmonary fibrosis)
- Sickle cell disease
- Current cancer
- Immunocompromised state (no definition provided)

Pregnant and breastfeeding women were not included in the trial. Eight paediatric patients aged 12–18 years were included, none of whom progressed to hospitalisation or death.

The efficacy of remdesivir in vaccinated and immunocompromised patients is unknown.

This is a high priority recommendation and will be updated as soon as new evidence becomes available.

6.1.7.3 Remdesivir for children and adolescents

Conditional recommendation against

Do not routinely use remdesivir for the treatment of COVID-19 in children and adolescents who require oxygen.

Consensus recommendation New

Consider using, in exceptional circumstances, remdesivir for the treatment of COVID-19 within 7 days of symptom onset in **children and adolescents aged 12 years and over and weighing at least 40 kg** who do not require oxygen and who are at high risk of deterioration.

Consider using remdesivir only in children and adolescents who are not up-to-date with vaccination, or those who are immunosuppressed regardless of vaccination status. Do not routinely use remdesivir in children and adolescents who are up-to-date with vaccination unless immunosuppressed.

Decisions about the appropriateness of treatment with remdesivir should be based on the patient's individual risk of severe disease, on the basis of age or multiple risk factors, and COVID-19 vaccination status.

Only in research settings **New**

Do not use remdesivir for the treatment of COVID-19 in children under 12 years of age outside of randomised trials with appropriate ethical approval.

6.1.8 Sotrovimab

6.1.8.1 Sotrovimab for adults

Conditional recommendation

Consider using sotrovimab within 5 days of symptom onset in unvaccinated* adults with COVID-19 who do not require oxygen and who have one or more risk factors for disease progression.

Within the patient population for which sotrovimab is conditionally recommended for use (see Remark), decisions about the appropriateness of treatment with sotrovimab should be based on the patient's individual risk of severe disease, on the basis of age and multiple risk factors, COVID-19 vaccination status and time since vaccination.

** Individuals who had received one or more doses of SARS-CoV-2 vaccine were excluded from the trial. The efficacy of sotrovimab is unclear in individuals who are up-to-date with vaccination or partially vaccinated. See consensus recommendation for guidance on use of sotrovimab in vaccinated patients or in immunocompromised patients regardless of vaccination status.*

Consensus recommendation

In addition to at-risk unvaccinated adults, also consider using sotrovimab within 5 days of symptom onset in adults with COVID-19 who do not require oxygen and:

- are immunocompromised regardless of vaccination status; or
- who are not up-to-date with vaccination and who are at high risk of disease on the basis of age and multiple risk factors

6.1.8.2 Sotrovimab for pregnant women

Conditional recommendation

Consider using sotrovimab within 5 days of symptom onset in pregnant women with COVID-19 in the second or third trimester who do not require oxygen and who have one or more additional risk factors for disease progression.

Consensus recommendation

Within the population of pregnant women for whom sotrovimab is conditionally recommended for use (as listed above), decisions about the appropriateness of treatment with sotrovimab should be based on the patient's individual risk of severe disease, on the basis of multiple risk factors, and COVID-19 vaccination status.

Consider using sotrovimab in patients who are not up-to-date with vaccination and patients who are immunosuppressed regardless of vaccination status.

Do not routinely use sotrovimab in patients who are up-to-date with vaccination unless immunosuppressed.

6.1.8.3 Sotrovimab for children and adolescents

Consensus recommendation

Consider using, in exceptional circumstances, sotrovimab for the treatment of COVID-19 within 5 days of symptom onset in **children and adolescents aged 12 years and over and weighing at least 40 kg** who do not require oxygen and who are at high risk of deterioration.

Consider using sotrovimab only in children and adolescents who are not up-to-date with vaccination, or those who are immunosuppressed regardless of vaccination status. Do not routinely use sotrovimab in children and adolescents who are up-to-date with vaccination unless immunosuppressed.

Decisions about the appropriateness of treatment with sotrovimab should be based on the patient's individual risk of severe disease, on the basis of age or multiple risk factors, and COVID-19 vaccination status.

Only in research settings

Do not routinely use sotrovimab outside of randomised trials with appropriate ethical approval for the treatment of COVID-19 in children and adolescents under 12 years of age and without high risk factors for deterioration.

6.1.9 Tixagevimab plus cilgavimab (Evusheld)

6.1.9.1 Tixagevimab plus cilgavimab (Evusheld) for adults

Conditional recommendation New

Consider using tixagevimab plus cilgavimab (Evusheld) within 5 days of symptom onset in unvaccinated* adults with COVID-19 who do not require oxygen and who have one or more risk factors for disease progression.

Within the patient population for which tixagevimab plus cilgavimab is conditionally recommended for use (see Remark), decisions about the appropriateness of treatment with tixagevimab plus cilgavimab should be based on the patient's individual risk of severe disease, on the basis of age and multiple risk factors, COVID-19 vaccination status and time since vaccination.

** Individuals who had received one or more doses of SARS-CoV-2 vaccine were excluded from the trial. The efficacy of tixagevimab plus cilgavimab is unclear in individuals who are up-to-date with vaccination or partially vaccinated. See consensus recommendation for guidance on use of tixagevimab plus cilgavimab in vaccinated patients or in immunocompromised patients regardless of vaccination status.*

Consensus recommendation **New**

In addition to at-risk unvaccinated adults, also consider using tixagevimab plus cilgavimab (Evusheld) within 5 days of symptom onset in adults with COVID-19 who do not require oxygen and:

- are immunocompromised regardless of vaccination status; or
- who are not up-to-date with vaccination and who are at high risk of severe disease on the basis of age and multiple risk factors.

6.1.9.2 Tixagevimab plus cilgavimab (Evusheld) for pregnant or breastfeeding women

Only in research settings **New**

Do not use tixagevimab plus cilgavimab (Evusheld) for the treatment of COVID-19 in pregnant or breastfeeding women outside of randomised trials with appropriate ethical approval.

6.1.9.3 Tixagevimab plus cilgavimab (Evusheld) for children and adolescents

Consensus recommendation **New**

Consider using, in exceptional circumstances, tixagevimab plus cilgavimab (Evusheld) for the treatment of COVID-19 within 5 days of symptom onset in **children and adolescents aged 12 years and over and weighing at least 40 kg** who do not require oxygen and who are at high risk of deterioration.

Consider using tixagevimab plus cilgavimab only in children and adolescents who are not up-to-date with vaccination, or those who are immunosuppressed regardless of vaccination status. Do not routinely use tixagevimab plus cilgavimab in fully vaccinated patients unless immunosuppressed.

Decisions about the appropriateness of treatment with tixagevimab plus cilgavimab should be based on the patient's individual risk of severe disease, on the basis of age or multiple risk factors, and COVID-19 vaccination status.

Only in research settings **New**

Do not use tixagevimab plus cilgavimab (Evusheld) for the treatment of COVID-19 in children under 12 years of age without risk factors for deterioration who do not require oxygen outside of randomised trials with appropriate ethical approval.

6.2 Disease-modifying treatments that are not recommended

- Aspirin
- Azithromycin
- Colchicine
- Convalescent plasma
- Hydroxychloroquine
- Hydroxychloroquine plus azithromycin
- Interferon beta-1a
- Interferon β -1a plus lopinavir-ritonavir

- Lopinavir-ritonavir

6.3 Disease-modifying treatments not recommended outside of clinical trials

- Dutasteride
- Angiotensin 2 receptor agonist (C21)
- Camostat mesylate
- Chloroquine
- Doxycycline
- Ivermectin
- Ivermectin plus doxycycline
- Nitazoxanide
- Telmisartan
- Sulodexide
- Baloxavir marboxil
- Darunavir-cobicistat
- Enisamium
- Favipiravir
- Sofosbuvir-daclatasvir
- Triazavirin
- Umifenovir
- Human umbilical cord mesenchymal stem cells
- Intravenous immunoglobulin
- Intravenous immunoglobulin plus methylprednisolone
- Anakinra
- Lenzilumab
- Ruxolitinib
- Tofacitinib
- Interferon beta-1a (inhaled)
- Interferon β -1b
- Interferon gamma
- Interferon kappa plus trefoil factor 2 (IFN- κ plus TFF2)
- Peginterferon lambda
- Bamlanivimab
- Bamlanivimab plus etesevimab
- Regdanvimab
- Aprepitant
- Bromhexine hydrochloride
- Fluvoxamine
- Metformin
- Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF)

- Combined metabolic activators (CMA)
- N-acetylcysteine
- Vitamin C
- Vitamin D analogues (calcifediol/cholecalciferol)
- Zinc

WHO, 2022 [39,40].

World Health Organization (WHO)

Therapeutics and COVID-19: living guideline; WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.2

Living guidance for clinical management of COVID-19; WHO/2019-nCoV/clinical/2021.2

Zielsetzung/Fragestellung

What is the role of drugs in the treatment of patients with COVID-19?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert

Recherche/Suchzeitraum:

- Living systematic review. Letzte Aktualisierung: 03.03.2022

LoE/GoR

- GRADE methodology

EMPFEHLUNGEN

6.1 Molnupiravir (published 3 March 2022)

For patients with non-severe COVID-19 (excluding pregnant and breastfeeding women, and children)

Conditional recommendation

New

We suggest treatment with molnupiravir, conditional to those at highest risk of hospitalization (*conditional recommendation for*).

- In the absence of credible tools to predict risk for hospitalization in people infected with SARS-CoV-2, typical characteristics of people at highest risk include those that lack COVID-19 vaccination, with older age, immunosuppression and/or chronic diseases (e.g. diabetes).
- The benefit will be trivial in absolute terms except in those at highest risk for hospitalization, for which the intervention should be reserved and given early on in disease.
- The panel identified a risk beyond 10% of being hospitalized for COVID-19 to represent a threshold at which most people would want to be treated with molnupiravir.
- The longer-term harms of molnupiravir remain unknown in the absence of clinical evidence, both for individual patients and at the population level. These include genotoxicity, emergence of resistance, and emergence of new variants (see Mechanism of Action).
- The conditional recommendation reflects the concern for widespread treatment with molnupiravir before more safety data become available.
- Use of molnupiravir should be accompanied by mitigation strategies such as avoiding the drug in younger adults, active pharmacovigilance programmes, and monitoring viral polymerase and spike sequences (see Justification).
- Alternative effective treatments with different safety profiles recommended by WHO, such as neutralizing monoclonal antibodies, like sotrovimab, may be preferable or antivirals (currently under WHO assessment) if available.

6.2 Janus kinase inhibitors (published 14 January 2022)

Info Box

Recommendations concerning janus kinase (JAK) inhibitors, specifically baricitinib, ruxolitinib and tofacitinib, for patients with severe or critical COVID-19 were published on 14 January 2022 as the [eighth version](#) of the WHO living guideline and in the BMJ as [Rapid Recommendations](#). It follows the availability of three RCTs for baricitinib, two RCTs for ruxolitinib, and one RCT for tofacitinib, as per the LNMA on drug therapies (3). No changes were made for the JAK inhibitors recommendations in this ninth version of the guideline.

Baricitinib, for patients with severe or critical COVID-19

Strong recommendation for

We recommend treatment with baricitinib (*strong recommendation for*).

- Along with baricitinib, corticosteroids should also be administered in patients with severe or critical COVID-19 (see Section 6.11).
- IL-6 receptor blockers (tocilizumab or sarilumab) have previously been recommended for the treatment of patients with severe or critical COVID-19 (see Section 6.6). An IL-6 receptor blocker and baricitinib should not be given together, and should be viewed as alternatives. The choice of whether to use baricitinib or an IL-6 receptor blocker depends on availability, as well as clinical and contextual factors (see Justification).

Ruxolitinib and tofacitinib, for patients with severe or critical COVID-19

Conditional recommendation against

We suggest not to use ruxolitinib or tofacitinib (*conditional recommendation against*).

- Clinicians should consider using these drugs only if neither baricitinib nor IL-6 receptor blockers (tocilizumab or sarilumab) are available.
- The GDG emphasized the need for more trial evidence to better inform the recommendations.

6.3 Sotrovimab (published 14 January 2022)

Info Box

Recommendations concerning sotrovimab for patients with non-severe COVID-19 were published on 14 January 2022 as the [eighth version](#) of the WHO living guideline and in the BMJ as [Rapid Recommendations](#). It follows the availability of one RCT for non-severe illness, as per the LNMA on antibody and cellular therapies (2). No changes were made for the sotrovimab recommendation in this ninth version of the guideline.

For patients with non-severe COVID-19

Conditional recommendation

We suggest treatment with sotrovimab, conditional to those at highest risk of hospitalization (*conditional recommendation for*).

- Whereas sotrovimab achieves a substantial reduction in the relative risk of hospitalization, the absolute benefit will be trivial in absolute terms except in those at highest risk for hospitalization, for which the intervention should be reserved.
- The panel identified a risk beyond 10% of being hospitalized for COVID-19 to represent a threshold at which most people would want to be treated with sotrovimab.
- In the absence of credible tools to predict risk for hospitalization in people infected with COVID-19, typical characteristics of people at highest risk include those who are unvaccinated, older people, or those with immunodeficiencies and/or chronic diseases (e.g. diabetes).
- Casirivimab-imdevimab were also conditionally recommended (see Section 6.5) and represent an alternative to sotrovimab; the two drugs should not be given together. The choice of which monoclonal antibodies to use depends on availability, as well as clinical and contextual factors, including emerging information about effectiveness with different variants (see Justification).
- Patients with severe or critical COVID-19: based on current evidence, the benefit of sotrovimab in seronegative patients with severe or critical COVID-19 (see casirivimab-imdevimab recommendation in Section 6.5) remains unclear. This means that careful clinical judgment needs to be applied if casirivimab-imdevimab is unavailable and sotrovimab is considered. New trial evidence for sotrovimab in this setting was published after the GDG developed recommendations for this iteration, and will be considered, alongside other publicly available emerging evidence, when developing future recommendations.

6.4 Convalescent plasma (published 7 December 2021)

Info Box

Recommendations concerning convalescent plasma for patients with non-severe, severe and critical COVID-19 were published on 7 December 2021 as the [seventh version](#) of the WHO living guideline and in the BMJ as [Rapid Recommendations](#). It follows the availability of 16 RCTs across disease severities, as per the LNMA on antibody and cellular therapies (2). No changes were made for the convalescent plasma recommendations in this ninth version of the guideline.

For patients with non-severe COVID-19

Recommendation against

We recommend against treatment with convalescent plasma (*strong recommendation against*).

6.5 Casirivimab-imdevimab (neutralizing monoclonal antibodies) (published 24 September 2021)

Info Box

Recommendations concerning neutralizing monoclonal antibodies (casirivimab-imdevimab) for patients with non-severe, severe or critical COVID-19 were published on 24 September 2021 as the [sixth version](#) of the WHO living guideline and in the BMJ as [Rapid Recommendations](#). It follows the availability of pre-prints of four trials, that are part of the larger adaptive randomized master protocol addressing patients with non-severe illness, and of the RECOVERY trial addressing severe and critically ill patients (9)(10)(11). No changes were made for the casirivimab-imdevimab recommendations in this ninth version of the guideline.

Following the publication of a previous conditional recommendation for casirivimab-imdevimab, additional preclinical evidence has emerged (see Mechanism of action) (76). There is a substantial body of pre-clinical in vitro data, and a confirmatory in vivo evaluation, demonstrating lack of efficacy of casirivimab-imdevimab against the Omicron BA1 variant (see Mechanism of action). As a result, casirivimab-imdevimab is no longer recommended for COVID-19 treatment except in cases where rapid viral genotyping is available and confirms infection with a SARS-CoV-2 variant (such as Delta) that is susceptible to the neutralizing activity of this combination of monoclonal antibodies.

For patients with non-severe COVID-19

Conditional recommendation

Updated

We suggest treatment with casirivimab-imdevimab, conditional to those at highest risk of hospitalization, and where viral genotyping can confirm a susceptible SARS-CoV-2 variant (i.e. excluding Omicron BA1) (*conditional recommendation for*).

- Whereas casirivimab-imdevimab achieves a substantial reduction in the relative risk of hospitalization, the absolute benefit will be trivial in absolute terms for all but those at highest risk for which the intervention should be reserved.
- The panel identified a risk beyond 10% of being hospitalized for COVID-19 to represent a threshold at which most people would want to be treated with casirivimab-imdevimab.
- In the absence of credible tools to predict risk for hospitalization in people infected with COVID-19, typical characteristics of people at highest risk include lack of vaccination, older people, or those with immunodeficiencies and/or chronic diseases (e.g. diabetes).

For patients with severe or critical COVID-19

Conditional recommendation

Updated

We suggest treatment with casirivimab-imdevimab, conditional to those with seronegative status, and where viral genotyping can confirm a susceptible SARS-CoV-2 variant (i.e. excluding omicron BA1) (*conditional recommendation for*).

- *With benefits of casirivimab-imdevimab observed only in patients with seronegative status, clinicians will need to identify these patients by credible tests available at the point of care to appropriately apply this recommendation (see Evidence to Decision section).*
- *Treatment with casirivimab-imdevimab is in addition to the current standard of care, which includes corticosteroids and IL-6 receptor blockers.*

6.6 IL-6 receptor blockers (published 6 July 2021)

Info Box

The recommendation concerning IL-6 receptor blockers (tocilizumab or sarilumab) was published on 6 July 2021 as the [fifth version](#) of the WHO living guideline and in the BMJ as [Rapid Recommendations](#). It followed the publication of RECOVERY and REMAP-CAP trial publications in February 2021, and new trial data from 1020 patients randomized head-to-head to either tocilizumab or sarilumab in REMAP-CAP being made available to the WHO on 1 June 2021. No changes were made for the IL-6 receptor blocker recommendation in this ninth version of the guideline.

WHO has made a strong recommendation for JAK inhibitors, specifically baricitinib, in patients with severe and critical COVID-19. An IL-6 receptor blocker and baricitinib should not be given together and should be viewed as alternatives. These new considerations are provided under 'Justification' for the recommendation for IL-6 receptor blockers, and are unchanged in this ninth version of the guideline.

For patients with severe or critical COVID-19

Strong recommendation for

We recommend treatment with IL-6 receptor blockers (tocilizumab or sarilumab) (*strong recommendation for*).

- *Corticosteroids have previously been strongly recommended in patients with severe and critical COVID-19 (see Section 6.11), and we recommend patients meeting these severity criteria should now receive both corticosteroids and IL-6 receptor blockers.*
- *Baricitinib, a JAK inhibitor, is now recommended for the treatment of patients with severe and critical COVID-19 (see Section 6.2). An IL-6 receptor blocker and baricitinib should not be given together and should be viewed as alternatives. The choice of whether to use baricitinib or an IL-6 receptor blocker depends on availability as well as clinical and contextual factors (see Justification).*

6.7 Ivermectin (published 31 March 2021)

Info Box

The recommendation concerning ivermectin was published on 31 March 2021 as the [fourth version](#) of the WHO living guideline and in the BMJ as [Rapid Recommendations](#). It followed the increased international attention on ivermectin as a potential therapeutic option.

No changes were made for the ivermectin recommendation in this ninth version of the guideline. We are aware of a few new, relatively small trials published since our recommendation was made and that one key trial has since been retracted given concerns about research fraud (91)(92). However, the updated evidence summary from the LNMA is consistent with our previously made recommendation. This updated evidence summary will be fully considered by the GDG in subsequent iterations of the guideline.

For patients with COVID-19, regardless of disease severity

Only in research settings

We recommend not to use ivermectin, except in the context of a clinical trial (*recommended only in research settings*).

Remark: This recommendation applies to patients with any disease severity and any duration of symptoms.

A recommendation to only use a drug in the setting of clinical trials is appropriate when there is very low certainty evidence and future research has a large potential for reducing uncertainty about the effects of the intervention and for doing so at reasonable cost.

6.8 Hydroxychloroquine (published 17 December 2020)

Info Box

The recommendation concerning hydroxychloroquine was published 17 December 2020 as the [third version](#) of the WHO living guideline and in the BMJ as [Rapid Recommendations](#). It followed the pre-print publication of the WHO SOLIDARITY trial on 15 October, 2020, reporting results on treatment with hydroxychloroquine, remdesivir and lopinavir/ritonavir in hospitalized patients with COVID-19 (15). No changes were made for the hydroxychloroquine recommendation in this ninth version of the guideline.

For patients with COVID-19, regardless of disease severity

Recommendation against

We recommend not to use hydroxychloroquine or chloroquine (*strong recommendation against*).

Remark: This recommendation applies to patients with any disease severity and any duration of symptoms.

6.9 Lopinavir/ritonavir (published 17 December 2020)

Info Box

The recommendation concerning lopinavir/ritonavir was published 17 December 2020 as the [third version](#) of the WHO living guideline and in the BMJ as [Rapid Recommendations](#). It followed the pre-print publication of the WHO SOLIDARITY trial on 15 October 2020, reporting results on treatment with lopinavir/ritonavir, remdesivir and hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19 (15). No changes were made for the lopinavir/ritonavir recommendation in this ninth version of the guideline.

For patients with COVID-19, regardless of disease severity

Recommendation against

We recommend not to use lopinavir/ritonavir (*strong recommendation against*).

Remark: This recommendation applies to patients with any disease severity and any duration of symptoms.

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/337876/WHO-2019-nCoV-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

6.10 Remdesivir (published 20 November 2020)

Info Box

The recommendation concerning remdesivir was published 20 November 2020 as the [second version](#) of the WHO living guideline and in the BMJ as [Rapid Recommendations](#). It followed the pre-print publication of the WHO SOLIDARITY trial on 15 October 2020, reporting results on treatment with remdesivir, hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir in hospitalized patients with COVID-19 (15). No changes were made for the remdesivir recommendation in this ninth version of the guideline. Of note, this recommendation is under review given new trials, and an update is planned in the next iteration of this guideline. The current recommendation provided is based on the initial assessment made by the GDG, and does not represent best current evidence.

For patients with COVID-19, regardless of disease severity

Conditional recommendation against

In review

We suggest not to use remdesivir (*conditional recommendation against*).

6.11 Systemic corticosteroids (published 2 September 2020)

Info Box

The recommendations for corticosteroids were first published as [WHO living guidelines](#) 2 September 2020, and as [BMJ Rapid Recommendations](#) 5 September 2020. It followed the publication of the preliminary report of the RECOVERY trial, later published as a peer-reviewed paper (14). No changes were made for the corticosteroids recommendations in this ninth version of the guideline.

Whereas the recommendations remain unchanged, the evidence summary for corticosteroids in patients with COVID-19 was updated before the sixth iteration of this living guideline. The baseline risk estimates for mortality are now based on the WHO SOLIDARITY trial (as for other drugs in this guideline) (15) rather than the initial ISARIC cohort study (124) that likely overestimates current mortality risks at the global level. The update was also needed to inform the baseline risk for mortality in the evidence summary informing the strong recommendation for IL-6 receptor blockers, in addition to standard of care for patients with severe or critical COVID-19, where corticosteroids provide a relative reduction in mortality by 21%.

For patients with severe or critical COVID-19

Strong recommendation for

We recommend treatment with systemic corticosteroids (*strong recommendation for*).

For patients with non-severe COVID-19 infection

Conditional recommendation against

We suggest not to use systemic corticosteroids (*conditional recommendation against*).

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2022 [25].

COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19; version 23.0

Zielsetzung/Fragestellung

This guideline is for health and care practitioners, and those involved in planning and delivering services. It provides guidance on managing COVID-19. The guideline makes recommendations about care in all settings for adults, children and young people with clinically diagnosed or laboratory-confirmed COVID-19.

- What investigations should be carried out, and when, to determine the appropriate management of COVID-19 and any complications?
- What is the clinical effectiveness and safety of pharmacological and non-pharmacological treatments for acute symptoms and complications of COVID-19?
- How should symptoms and complications be managed?
- How, and how often, should people with COVID-19 be followed up?
- What palliative and end-of-life strategies are effective for people with COVID-19?

Methodik

This guideline was developed using the methods and process in our interim process and methods for guidelines developed in response to health and social care emergencies.

We compiled a list of all recommendations in the COVID-19 rapid guidelines that were relevant to the scope of this guideline. These recommendations were added to the appropriate section in the draft structure of the new guideline. After NICE technical and clinical quality assurance of this mapping work, the recommendations were transferred to the relevant part of the structure on the publishing platform MAGICapp.

After the initial mapping, the structure was refined. The NICE expert advisory panel identified gaps in coverage and any recommendations that should be changed. The panel were also asked whether any of the recommendations from the rapid guidelines could be removed, if no longer relevant, due to new emergent evidence or due to recommendations being context specific and therefore bound to a particular time in the pandemic. Any changes to recommendation content were based on the consensus view of the expert advisory panel.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: keine Patientenvertreter;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz:
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Living guideline: As there is a need for prompt guidance on therapeutics for managing COVID-19, NICE is collaborating with other guideline development teams to produce evidence reviews. NICE has reused data from the National Australian COVID-19 clinical evidence taskforce for some recommendations.
- Letzte Aktualisierung: 30.03.2022

LoE/GoR

- GRADE

Sonstige methodische Hinweise

This guideline covers the management of COVID-19 for children, young people and adults in all care settings. It brings together our existing recommendations on managing COVID- 19 so that healthcare staff and those planning and delivering services can find and use them more easily. The guideline includes new recommendations on therapeutics, and we will update the guideline further as new evidence emerges.

EMPFEHLUNGEN

7 Therapeutics for COVID-19

7.1 Antivirals

7.1.1 Nirmatrelvir plus ritonavir

NICE is aware that new evidence is available for the combination of nirmatrelvir (also known as PF-07321332) plus ritonavir (Paxlovid) and will publish recommendations when this has been reviewed.

7.1.2 Remdesivir

- Conditional recommendation: Consider a 3-day course of remdesivir for adults, or young people aged 12 years and over who weigh at least 40 kg, with COVID-19 who:
 - do not need supplemental oxygen for COVID-19, and
 - are within 7 days of symptom onset, and
 - are thought to be at high risk of progression to severe COVID-19. (NHS England's Interim Clinical Commissioning Policy provides a list of people who have been prioritised for treatment with antivirals.)
- Conditional recommendation: Consider a course of remdesivir (up to 5 days) for adults, or young people aged 12 years and over who weigh at least 40 kg, who:
 - have COVID-19 pneumonia, and
 - are in hospital and need low-flow supplemental oxygen.
- Only in research settings: Do not use remdesivir for COVID-19 pneumonia in adults, young people and children in hospital and on high-flow nasal oxygen, continuous positive airway pressure, non-invasive mechanical ventilation or invasive mechanical ventilation, except as part of a clinical trial.

7.1.3 Molnupiravir

- Conditional recommendation: Consider a 5-day course of molnupiravir for adults with COVID-19 who:
 - do not need supplemental oxygen for COVID-19, and
 - are within 5 days of symptom onset, and
 - are thought to be at high risk of progression to severe COVID-19. (NHS England's Interim Clinical Commissioning Policy provides a list of people who have been prioritised for treatment with antivirals.)
- Not recommended: Do not offer molnupiravir to children and young people aged under 18, or pregnant women.

7.2 Neutralising monoclonal antibodies - for people not in hospital

- Recommended: Offer a neutralising monoclonal antibody for people aged 12 and over with COVID-19 who:
 - are not in hospital, and
 - are thought to be at high risk of progression to severe COVID-19. (NHS England's Interim Clinical Commissioning Policy provides a list of people at high-risk prioritised for access to neutralising monoclonal antibodies).

7.3 Corticosteroids

- Recommended: Offer dexamethasone, or either hydrocortisone or prednisolone when dexamethasone cannot be used or is unavailable, to people with COVID-19 who:
 - need supplemental oxygen to meet their prescribed oxygen saturation levels or
 - have a level of hypoxia that needs supplemental oxygen but who are unable to have or tolerate it.

Continue corticosteroids for up to 10 days unless there is a clear indication to stop early, which includes discharge from hospital or a hospital-supervised virtual COVID ward.

- Conditional recommendation against: Do not routinely use corticosteroids to treat COVID-19 in people who do not need supplemental oxygen, unless there is another medical indication to do so.

7.4 Casirivimab and imdevimab - for people hospitalised because of COVID-19

- Not recommended: **New:** Do not offer a combination of casirivimab and imdevimab to people hospitalised because of COVID-19 who are known or suspected to have infection caused by an Omicron variant (or any other variant not susceptible to casirivimab and imdevimab).
- Conditional recommendation: **New:** Only offer a combination of casirivimab and imdevimab to people aged 12 and over hospitalised because of COVID-19 when:
 - the infection is known to be caused by a variant susceptible to casirivimab and imdevimab, and
 - the person has no detectable SARS-CoV-2 antibodies (seronegative).

7.5 Tocilizumab

- Recommended: Offer tocilizumab to adults in hospital with COVID-19 if all the following apply:
 - they are having or have completed a course of corticosteroids such as dexamethasone, unless they cannot have corticosteroids
 - they have not had another interleukin-6 inhibitor during this admission
 - there is no evidence of a bacterial or viral infection (other than SARS-CoV-2) that might be worsened by tocilizumab.

And they:

- need supplemental oxygen and have a C-reactive protein level of 75 mg/litre or more, or
- are within 48 hours of starting high-flow nasal oxygen, continuous positive airway pressure, non-invasive ventilation or invasive mechanical ventilation.
- Only in research settings: Consider tocilizumab for children and young people who have severe COVID-19 or paediatric inflammatory multisystem syndrome only if they are 1 year and over, and only in the context of a clinical trial.

7.6 Sarilumab

- Conditional recommendation Consider sarilumab for COVID-19 in adults in hospital if tocilizumab is unavailable for this condition or cannot be used. Use the same eligibility criteria as those for tocilizumab. That is, if all the following apply:
 - they are having or have completed a course of corticosteroids such as dexamethasone, unless they cannot have corticosteroids
 - they have not had another interleukin-6 inhibitor during this admission

- there is no evidence of a bacterial or viral infection (other than SARS-CoV-2) that might be worsened by sarilumab.

And they:

- need supplemental oxygen and have a C-reactive protein level of 75 mg/litre or more, or
- are within 48 hours of starting high-flow nasal oxygen, continuous positive airway pressure, non-invasive ventilation or invasive mechanical ventilation.

7.9 Antibiotics

- Antibiotics should not be used for preventing or treating COVID-19 unless there is clinical suspicion of additional bacterial co-infection. See the section on suspected or confirmed co-infection.

7.10 Azithromycin

- Not recommended: Do not use azithromycin to treat COVID-19.

7.11 Budesonide (inhaled)

- Only in research settings: Only use budesonide to treat COVID-19 as part of a clinical trial.

7.12 Colchicine

- Not recommended: Do not use colchicine to treat COVID-19.

7.13 Doxycycline

- Not recommended: Do not use doxycycline to treat COVID-19 in the community.

7.14 Ivermectin

- Only in research settings: Do not use ivermectin to treat COVID-19 except as part of a clinical trial.

Chalmers JD et al., 2021 [7].

European Respiratory Society and endorsed by the Chinese Thoracic Society

Management of hospitalised adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a European Respiratory Society living guideline

Zielsetzung/Fragestellung

The objective of these guidelines is to provide evidence-based recommendations, primarily related to the management of hospitalised adults with COVID-19. This guideline does not address in detail the management of COVID-19 in the community, as the majority of evidence obtained relates to hospitalised patients. In addition, management in children is not addressed. A guideline cannot address the full complexity of a disease; hence, all recommendations should be interpreted considering the clinical circumstances and patients' perceptions, values and preferences.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: trifft zu;

Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: This work was funded by the European Respiratory Society.;

- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft zu.

Recherche/Suchzeitraum:

The PubMed platform was used to search MEDLINE. EMBASE, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) and CDC were also searched. The cut-off date for literature searches was 31 October 2020, with updates performed to identify key studies in November 2020 and again in February 2021.

LoE/GoR

- The panel selected outcomes of interest for each clinical question a priori, based on their relative importance to adult patients with COVID-19 and to clinical decision making (supplementary material).
- The importance of outcomes was rated on a 9-point scale (ranging from “not important” to “critical”) and only outcomes rated as important or critical for clinical decision making were included in the evidence tables.
- We followed the GRADE approach to assess the confidence in the evidence (quality) and the degree of recommendations. The GRADE methodology was used to rate the body of evidence at the outcome level rather than the study level, with assessment of risk of bias at study level performed as described [41]. One recommendation (on ventilatory support) was addressed using a narrative format due to the lack of homogeneous literature.
- The quality of evidence was rated on four levels (high, moderate, low or very low) based on the GRADE methodology [39].
- the panel formulated the clinical recommendations and decided on their strength by consensus, or, if required, by voting. Following the GRADE approach, strong recommendations are worded as “we recommend”, while conditional recommendations are worded as “we suggest”.

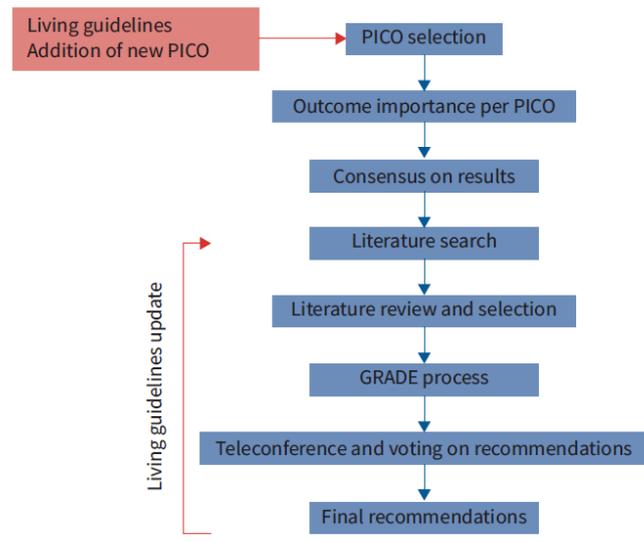


FIGURE 1 Process of guideline development. PICO: population, intervention, comparator, outcome.

Sonstige methodische Hinweise

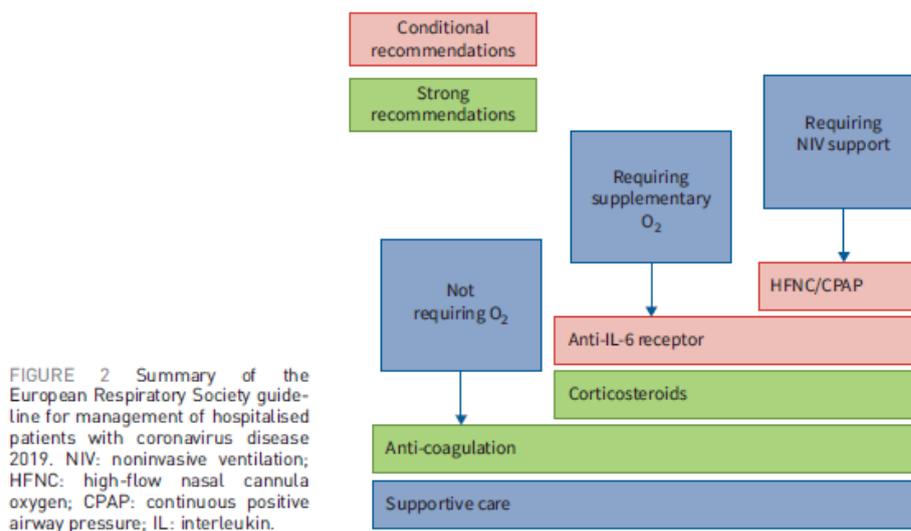
This is a living guideline with the panel continuously reviewing new evidence as it arises. Recommendations for additional therapies not addressed in this guideline such as convalescent plasma, monoclonal antibodies directed against SARS-CoV-2 and other therapies will be added in future versions, along with updates on the therapies already reviewed once new data are available.

Empfehlungen

TABLE 2 Summary of recommendations in this guideline

Therapy	Recommendations	Strength of recommendation	Quality of Evidence
Corticosteroids	1) The panel recommends offering treatment with corticosteroids for patients with COVID-19 requiring oxygen, noninvasive ventilation or invasive mechanical ventilation	Strong	Moderate
	2) The panel recommends NOT to offer treatment with corticosteroids for patients with COVID-19 requiring hospitalisation but not requiring supplementary oxygen or ventilatory support	Strong	Moderate
IL-6 receptor antagonist monoclonal antibody	3) The panel suggests offering IL-6 receptor antagonist monoclonal antibody therapy to hospitalised patients with COVID-19 requiring oxygen or ventilatory support	Conditional	Low
	4) The panel suggests NOT to offer IL-6 receptor antagonist monoclonal antibody to patients not requiring supplementary oxygen	Conditional	Low
Hydroxychloroquine	5) The panel recommends NOT to offer hydroxychloroquine to patients with COVID-19, including hospitalised patients and outpatients	Strong	Moderate
Azithromycin	6) The panel suggests NOT to offer azithromycin to hospitalised patients with COVID-19 in the absence of bacterial infection	Conditional	Very low
Azithromycin and hydroxychloroquine	7) The panel suggests NOT to offer hydroxychloroquine and azithromycin in combination to patients with COVID-19	Conditional	Moderate
Colchicine	8) The panel suggests NOT to offer colchicine for hospitalised patients with COVID-19	Conditional	Very Low
Lopinavir-ritonavir	9) The panel recommends NOT to offer lopinavir-ritonavir to hospitalised patients with COVID-19	Strong	Low
Remdesivir	10) No recommendation is made regarding the use of remdesivir in patients hospitalised with COVID-19 and not requiring invasive mechanical ventilation	None	Moderate
	11) The panel suggests not to offer remdesivir to patients hospitalised with COVID-19 infection who require invasive mechanical ventilation	Conditional	Moderate
Interferon-β	12) The panel suggests NOT to offer interferon-β to hospitalised patients with COVID-19	Conditional	Very low
Anticoagulation	13) The panel recommends offering a form of anticoagulation to hospitalised patients with COVID-19	Strong	Very low
Noninvasive ventilatory support	14) We suggest HFNC or noninvasive CPAP delivered through either a helmet or a facemask for patients with COVID-19 and hypoxaemic acute respiratory failure without an immediate indication for invasive mechanical ventilation	Conditional	Very low

In the document, high-flow nasal cannula oxygen therapy (HFNC) is integrated in the term "noninvasive ventilatory support". IL: interleukin; COVID-19: coronavirus disease 2019; CPAP: continuous positive airway pressure.



Hintergrundinformationen:

PICO 2: In patients hospitalised with COVID-19, should IL-6 receptor antagonist monoclonal antibodies be used versus usual care (placebo or background therapy)?

Notes: 1) All patients eligible for IL-6 receptor antagonist monoclonal antibody treatment should have already received or should be receiving treatment with corticosteroids, unless contraindicated. 2) The patients most likely to benefit are: those in the first 24 h after receiving noninvasive or invasive ventilatory support; and those receiving supplementary oxygen and who are progressing despite corticosteroid treatment, or who are considered at high risk of future requirement for ventilatory support.

PICO 8: In patients hospitalised with COVID-19 should remdesivir be used versus standard of care (defined as no treatment, placebo or background therapy according to local practice)?

Recommendation

The panel makes **no recommendation** regarding the use of remdesivir in patients hospitalised with COVID-19 and not requiring invasive mechanical ventilation (no recommendation, moderate quality of evidence).

The panel suggests NOT to offer remdesivir to patients hospitalised with COVID-19 who require invasive mechanical ventilation (conditional recommendation, moderate quality of evidence).

Summary of evidence

Remdesivir is an inhibitor of the viral RNA-dependent RNA polymerase. It has proven effective in vitro against SARS-CoV-1, MERS-CoV and SARS-CoV-2 [93, 94]. A reduction in time to recovery and length of hospital stay was demonstrated for remdesivir in one trial (ACTT1) [95]. This trial randomised 1062 patients (541 to remdesivir and 521 to placebo) [95]. The primary outcome of recovery time was reduced from 15 days to 10 days (rate ratio for recovery 1.29, 95% CI 1.12–1.48; $p < 0.001$). Length of hospital stay was also reduced from a median of 17 days to 12 days, and other secondary endpoints showed positive benefits [95]. In contrast, no clinical benefits were demonstrated in the other trials, including the large SOLIDARITY trial, which found no evidence of a mortality benefit. The SOLIDARITY analysis of remdesivir included 2743 receiving active treatment and 2708 controls. Mortality was not impacted, with a rate ratio of 0.95 (95% CI 0.81–1.11; $p = 0.50$) [30]. The SOLIDARITY group also included an updated meta-analysis of existing trials including ACTT1, SOLIDARITY and additional trials that randomised patients 2:1, and concluded there was no mortality benefit of remdesivir (RR 0.91, 95% CI 0.79–1.05) [30]. Our review identified very similar results with an odds ratio for mortality of 0.92 (95% CI 0.79–1.07) with no increase in adverse events (OR 1.05, 95% CI 0.71–1.55) from three studies.

In ACTT1, no benefit on the primary outcome of clinical recovery (recovery rate ratio 0.98, 95% CI 0.70–1.36) was observed in patients who started remdesivir when they were already on mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation [95]. If treatment is given it should be given for 5 days based on evidence that this is at least as effective as 10 days administration [96]. Liver function tests should be checked prior to administration of remdesivir and checked while patients are on treatment, remdesivir should not be prescribed in patients with severe renal dysfunction ($\text{GFR} < 30 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$).

Justification of the recommendation

The panel considers that time to recovery and length of hospital stay are relevant clinical endpoints in the absence of a mortality benefit of remdesivir. Nevertheless, these benefits have been demonstrated in only one randomised trial. The reported benefits are regarded by the panel as modest. The lack of significant adverse effects means that the balance of benefit versus risk was considered marginally in favour of the intervention by some members of the panel but not by others. The panel discussed this topic extensively, and voted on the final recommendation resulting in no majority favouring a recommendation for or a recommendation against remdesivir use. The panel therefore makes **no recommendation** regarding remdesivir in patients not requiring invasive mechanical ventilation. In GRADE methodology this is **referred to as a condition recommendation for the intervention OR the alternative**. This recommendation does not indicate that clinicians should use remdesivir routinely or that clinicians should avoid use of remdesivir in all cases. Rather it indicates that the balance of risks and benefits is uncertain and its use by patients should ideally be in the context of a randomised clinical study, or where patients have been fully informed of the risks and benefits.

Subgroup effects were observed with no benefit on the primary outcome evident in patients requiring invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation. As this outcome is the main benefit supporting any use of remdesivir, the panel considers it appropriate to make a subgroup recommendation against remdesivir use in these patients where clear absence of benefit has been demonstrated. Availability and cost are important considerations for some healthcare systems.

Bassetti M et al., 2021 [5].

Italian Society of Anti-Infective Therapy (SITA) and the Italian Society of Pulmonology (SIP)

Clinical management of adult patients with COVID-19 outside intensive care units

Zielsetzung/Fragestellung

For this reason, the Italian Society of Anti-Infective Therapy (SITA) and the Italian Society of Pulmonology (SIP) jointly developed the current guidelines for the therapeutic management of patients with COVID-19. The current document is relevant to patients not requiring (or still not requiring) admission to intensive care unit (ICU).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: kein Patientenvertreter;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: A further update of the literature search will be performed in November 2021.

Recherche/Suchzeitraum:

- Ten different systematic reviews of the literature, one for each question.
- The initial search period was from inception of January 2020 to 30 November 2020, with two subsequent updates to 31 January 2021 and 30 April 2021.

LoE/GoR

- GRADE
- For observational studies, the risk of bias was assessed by means of the Newcastle–Ottawa Scale, whereas for RCTs the risk of bias was assessed by means of the Effective Practice and Organization of Care guidelines

Recommendation

Table 1 Summary of questions and recommendations

Question	Recommendations
Question 1	<p><i>When should a patient with COVID-19 be hospitalized?</i></p> <p>Pending further evidence, it might be prudent not to base the decision to hospitalize or not patients with COVID-19 only on prognostic scores—<i>weak recommendation, very low certainty of evidence</i></p> <p>Hospitalization should be considered in patients with at least one of the following: low oxygen saturation on room air $\leq 92\%$ at rest or partial pressure of oxygen < 60 mmHg at arterial blood gas analysis*; respiratory rate > 30 breaths /min; new onset of dyspnea at rest or during speaking; reduction of oxygen saturation on room air below 90% during walking test; high value of prognostic scores; presence of anuria, confusion, hypotension, cyanosis, and/or other medical conditions requiring hospitalization per se—<i>best practice recommendation (based on expert opinion only)</i></p> <p>*This does not strictly apply to patients with chronic obstructive pulmonary disease or other chronic respiratory disease, in whom similar values may be well tolerated, but who nonetheless need a careful personalized evaluation for hospitalization considering the presence of a baseline respiratory disease besides COVID-19</p>
Question 2	<p><i>Which drugs should be administered to outpatients with COVID-19?</i></p> <p>Based on available results from RCTs, we do not recommend the administration of hydroxychloroquine in outpatients with COVID-19—<i>strong recommendation, moderate certainty of evidence</i></p> <p>We do not recommend the use of corticosteroids in outpatients with COVID-19, unless needed for other medical reasons—<i>best practice recommendation (based on expert opinion only)</i></p> <p>In the absence of proven bacterial infections, the administration of antibiotics in outpatients with COVID-19 should be considered only as empirical treatment of highly suspected bacterial co-infection or superinfections—<i>weak recommendation, very low certainty of evidence (for azithromycin); best practice recommendation for other antibiotics (based on expert opinion only)</i></p> <p>At the present time, antivirals should not be administered in outpatients with COVID-19 outside RCTs—<i>best practice recommendation (based on expert opinion only)</i></p> <p>The use of neutralizing monoclonal antibodies may be considered in outpatients with COVID-19 with mild/moderate diseases at risk of progression and within at most 10 days after symptoms onset—<i>weak recommendation, low certainty of evidence</i></p> <p>Of note, there was some agreement across the panel regarding the possibility to consider colchicine for the treatment of selected subgroups of outpatients with COVID-19, provided the favorable results in patients with positive COVID-19 molecular test in the COLCORONA RCT are replicated in other studies [66]</p>

Question	Recommendations
Question 3	<p><i>Should anticoagulant agents be administered to inpatients with COVID-19?</i></p> <p>Unless contraindicated, we recommend prophylactic anticoagulation in hospitalized patients with COVID-19—<i>strong recommendation, low certainty of evidence</i></p> <p>Hospitalized patients with COVID-19 who were already under chronic anticoagulant therapy for well-defined indications, unless contraindicated, should continue anticoagulant treatment—<i>best practice recommendation (based on expert opinion only)</i></p> <p>Therapeutic anticoagulation may be considered in patients possibly at higher risk of thrombotic events (serum d-dimer levels > 2.0 $\mu\text{g/mL}$) or with high suspicion for thrombotic complications—<i>best practice recommendation (based on expert opinion only)</i></p> <p>These recommendations are intended for inpatients with COVID-19 outside ICU</p>

Question 4 *Should systemic steroids be administered to inpatients with COVID-19?*

Unless contraindicated, we recommend the use of dexamethasone at the dosage of 6 mg/day for 10 days in inpatients with COVID-19 requiring oxygen supplementation*—*weak recommendation, low certainty of evidence*

Methylprednisolone at the dosage of 0.5 mg/kg twice daily for at least 5 days could be considered in inpatients with COVID-19 requiring oxygen supplementation and aged 60 years or older—*weak recommendation, very low certainty of evidence*

These recommendations are intended for inpatients with COVID-19 outside ICU

*Equivalent dosages of other steroids may be considered if dexamethasone is not available (although this should be considered as best practice recommendation, taking also into account the indirectness of evidence for steroids other than dexamethasone)

Question 5 *Should antiviral agents be administered to inpatients with COVID-19?*

Lopinavir/ritonavir should not be administered to hospitalized patients with COVID-19—*strong recommendation, moderate certainty of evidence*

Pending further results from large RCTs, administration of a 5-day course of remdesivir should be considered in hospitalized patients with COVID-19 pneumonia requiring oxygen supplementation—*weak recommendation, very low certainty of evidence*

Hydroxychloroquine should not be administered to hospitalized patients with COVID-19—*strong recommendation, moderate certainty of evidence*

Other antiviral agents should not be administered for treating COVID-19 in hospitalized patients, unless they are administered within RCTs—*best practice recommendation (based on expert opinion only)*

These recommendations are intended for inpatients with COVID-19 outside ICU

Question	Recommendations
-----------------	------------------------

Question 6 *Should antibiotics be administered to inpatients with COVID-19?*

We recommend against the routine use of antibiotics in hospitalized patients with COVID-19 without proven bacterial infection—*strong recommendation, moderate certainty of evidence (for azithromycin); weak recommendation, very low certainty of evidence (for antibiotics in general)*

We recommend collection of respiratory specimens for culture or molecular detection of respiratory pathogens, blood cultures, and urinary antigens for *Streptococcus pneumoniae* and *Legionella* spp. in hospitalized patients with COVID-19 and suspected bacterial pneumonia—*best practice recommendation (based on expert opinion only)*

Empirical antibiotic treatment of suspected bacterial pneumonia alongside proper diagnostic procedures, should be considered in patients with COVID-19 with evidence of consolidative radiological lesions—*best practice recommendation (based on expert opinion only)*

In the case of empirical antibiotic treatment, selection of agents to be administered should follow standard practice for the treatment of bacterial pneumonia—*best practice recommendation (based on expert opinion only)*

These recommendations are intended for inpatients with COVID-19 outside ICU



Question 7 *Should neutralizing monoclonal antibodies and non-steroid immunomodulators be administered to inpatients with COVID-19?*

Pending further results from RCTs, we recommend against the administration of neutralizing monoclonal antibodies in hospitalized patients with COVID-19—*strong recommendation, moderate certainty of evidence*

We recommend considering tocilizumab administration in hospitalized patients with COVID-19 not responding to steroid treatment, with oxygen saturation < 92% on room air (including those already on supplementary oxygen), and with increased inflammatory markers* in the absence of a proven or suspected bacterial or fungal infection**—*weak recommendation, very low certainty of evidence*

Pending further results from RCTs, baricitinib may be considered in addition to remdesivir in patients requiring high-flow oxygen or non-invasive mechanical ventilation who are not under steroid treatment (e.g., in the presence of contraindications to steroid use)—*weak recommendation, low certainty of evidence*

Pending further results from large RCTs, we recommend against administration of other non-steroid immunomodulatory agents outside RCTs—*weak recommendation, very low certainty of evidence (for anakinra)*; *best practice recommendation for other agents (based on expert opinion only)*

These recommendations are intended for inpatients with COVID-19 outside ICU

*In the RECOVERY trial, serum C-reactive protein ≥ 75 mg/L

**Clinicians should be aware of the following: (i) the 75 mg/L cutoff is based on results of the RECOVERY RCT; (ii) other markers of inflammation may be considered on a case-by-case basis (best practice recommendation); (iii) another best practice recommendation is to avoid tocilizumab administration in patients with severe immunosuppression or in those with other contraindications to tocilizumab administration (low platelet count; risk of gastrointestinal perforation; increase of transaminases > 5 times the upper limit of normal)

Question 8 *Should convalescent plasma be administered to inpatients with COVID-19?*

Pending further results from RCTs, currently we do not support the administration of convalescent plasma in hospitalized patients with COVID-19 outside RCTs—*weak recommendation, low certainty of evidence*

Pending further results from RCTs, currently we do not support the administration of anti-COVID-19 hyperimmune immunoglobulin preparations in hospitalized patients with COVID-19 outside RCTs—*best practice recommendation (based on expert opinion only)*

These recommendations are intended for inpatients with COVID-19 outside ICU

Question 9 *Should CPAP/NIV be employed for treating inpatients with COVID-19 with acute hypoxemic respiratory failure?*

Unless contraindicated, non-invasive ventilatory support by means of NIV or CPAP is feasible and safe in patients with acute respiratory failure secondary to COVID-19, and should be considered for patients in whom standard oxygen supplementation is not or no longer sufficient and who do not require immediate intubation—*best practice recommendation (based on expert opinion only)*

CPAP delivery systems allowing for PEEP titration should be preferred, and PEEP should not exceed 10 cmH₂O—*best practice recommendation (based on expert opinion only)*

These recommendations are intended for inpatients with COVID-19 outside ICU

Question 10 *When can an improved patient with COVID-19 be discharged from an acute care hospital?*

Clinically stable patients with COVID-19 who no longer require isolation (or who can be isolated outside the hospital) should be discharged from acute care hospitals when oxygen supplementation is no longer required or with a maximum requirement of low-flow oxygen at 2 L/min through nasal cannula (with the exception of patients already under oxygen supplementation at home at baseline or patients requiring initiation of long-term oxygen therapy after discharge), in line with common practice with other types of non-contagious lower respiratory tract infections, and provided there are no complications or other reasons that require continuation of hospitalization—*best practice recommendation (based on expert opinion only)*

For patients with COVID-19 still requiring isolation but who could be discharged from a clinical standpoint, isolation outside the hospital (at home, in community facilities, or in long-term facilities, according to the specific need for non-acute care of any given patient) should be supported and made feasible for as many patients as possible—*best practice recommendation (based on expert opinion only)*

COVID-19 coronavirus disease 2019, CPAP continuous positive airway pressure, NIV non-invasive ventilation, PEEP positive end-expiratory pressure, RCTs randomized controlled trials

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 3 of 12, March 2022)
am 07.03.2022

#	Suchfrage
1	[mh "COVID-19"]
2	[mh "SARS-CoV-2"]
3	[mh "Coronavirus Infections"]
4	(Covid* OR 2019ncov OR cov2 OR ncov19 OR sarscov* OR (ncov NEAR/3 2019) OR (ncov NEAR/3 19)):ti,ab,kw
5	(coronavir* OR (corona NEXT vir*) OR betacoronavir* OR (beta NEXT coronavir*) OR SARS*):ti,ab,kw
6	((cov*) NEAR/3 (novel OR new OR 2019 OR 19 OR infection* OR disease* OR wuhan OR pneumonia* OR pneumonitis)):ti,ab,kw
7	(wuhan AND (virus* OR viral OR viridae OR pneumonia* OR pneumonitis)):ti,ab,kw
8	("Severe Acute Respiratory Syndrome" OR "Severe Acute Respiratory Syndromes" OR "sudden acute respiratory syndrome" OR "severe acute respiratory infection" OR "severe acute respiratory infections" OR SARI):ti,ab,kw
9	{OR #1-#8}
10	#9 with Cochrane Library publication date Between Mar 2017 and Mar 2022

Systematic Reviews in PubMed am 07.03.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	COVID-19/therapy[MeSH Terms]
2	COVID-19 drug treatment[Supplementary Concept] OR Coronavirus Infections/drug therapy[mh:noexp] OR Coronavirus Infections/therapy[mh:noexp]
3	COVID-19[MeSH Terms] OR SARS-CoV-2[MeSH Terms]
4	Covid*[ti] OR 2019ncov[ti] OR cov2[ti] OR ncov19[ti] OR sarscov*[ti] OR (ncov[ti] AND 2019[ti]) OR (ncov[ti] AND 19[ti])
5	Coronavir*[ti] OR corona vir*[ti] OR betacoronavir*[ti] OR beta coronavir*[ti] OR SARS*[ti]
6	(cov[ti]) AND (novel[ti] OR new[ti] OR 2019[ti] OR 19[ti] OR infection*[ti] OR disease*[ti] OR wuhan[ti] OR pneumonia*[ti] OR pneumonitis[ti])
7	(wuhan[tiab]) AND (virus*[ti] OR viral[ti] OR viridae[ti] OR pneumonia*[ti] OR pneumonitis[ti])
8	((("Severe Acute Respiratory Syndrome"[ti] OR "Severe Acute Respiratory Syndromes"[ti] OR "sudden acute respiratory syndrome"[ti]) AND "2"[ti]) OR

#	Suchfrage
	"severe acute respiratory infection"[ti] OR "severe acute respiratory infections"[ti] OR SARI[ti]
9	#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
10	(#9) AND (treatment*[ti] OR treating[ti] OR treated[ti] OR treat[ti] OR treats[ti] OR treatab*[ti] OR therapy[ti] OR therapies[ti] OR therapeutic*[ti] OR monotherap*[ti] OR polytherap*[ti] OR pharmacotherap*[ti] OR effect*[ti] OR efficacy[ti] OR management[ti] OR drug*[ti] OR intervent*[ti] OR (standard*[ti] AND care[ti]) OR antiviral*[ti] OR anti-viral*[ti] OR "Antiviral Agents"[mj] OR immunotherap*[ti] OR Immunotherapy[mj])
11	#1 OR #2 OR #10
12	(#11) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
13	(#12) AND ("2017/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
14	(#13) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]

#	Suchfrage
15	(#14) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in PubMed am 07.03.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	COVID-19/therapy[MeSH Terms]
2	COVID-19 drug treatment[Supplementary Concept] OR Coronavirus Infections/drug therapy[mh:noexp] OR Coronavirus Infections/therapy[mh:noexp]
3	COVID-19[MeSH Terms] OR SARS-CoV-2[MeSH Terms]
4	Covid*[ti] OR 2019ncov[ti] OR cov2[ti] OR ncov19[ti] OR sarscov*[ti] OR (ncov[ti] AND 2019[ti]) OR (ncov[ti] AND 19[ti])
5	Coronavir*[ti] OR corona vir*[ti] OR betacoronavir*[ti] OR beta coronavir*[ti] OR SARS*[ti]
6	(cov[ti]) AND (novel[ti] OR new[ti] OR 2019[ti] OR 19[ti] OR infection*[ti] OR disease*[ti] OR wuhan[ti] OR pneumonia*[ti] OR pneumonitis[ti])
7	(wuhan[tiab]) AND (virus*[ti] OR viral[ti] OR viridae[ti] OR pneumonia*[ti] OR pneumonitis[ti])
8	((("Severe Acute Respiratory Syndrome"[ti] OR "Severe Acute Respiratory Syndromes"[ti] OR "sudden acute respiratory syndrome"[ti]) AND "2"[ti]) OR "severe acute respiratory infection"[ti] OR "severe acute respiratory infections"[ti] OR SARI[ti])
9	#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
10	(#9) AND (treatment*[ti] OR treating[ti] OR treated[ti] OR treat[ti] OR treats[ti] OR treatab*[ti] OR therapy[ti] OR therapies[ti] OR therapeutic*[ti] OR monotherap*[ti] OR polytherap*[ti] OR pharmacotherap*[ti] OR effect*[ti] OR efficacy[ti] OR management[ti] OR drug*[ti] OR intervent*[ti] OR (standard*[ti] AND care[ti]) OR antiviral*[ti] OR anti-viral*[ti] OR "Antiviral Agents"[mj] OR immunotherap*[ti] OR Immunotherapy[mj])
11	#1 OR #2 OR #10
12	(#11) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp])
13	(#12) AND ("2017/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
14	(#13) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 01.04.2022

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Abeldano Zuniga RA, Coca SM, Abeldano GF, Gonzalez-Villoria RAM.** Clinical effectiveness of drugs in hospitalized patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis* 2021;15:17534666211007214.
2. **Al-Abdoun A, Bizanti A, Barbarawi M, Jabri A, Kumar A, Fashanu OE, et al.** Remdesivir for the treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Contemp Clin Trials* 2021;101:106272.
3. **Ansems K, Grundeis F, Dahms K, Mikolajewska A, Thieme V, Piechotta V, et al.** Remdesivir for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2021(8):Cd014962. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD014962>.
4. **Avni T, Leibovici L, Cohen I, Atamna A, Guz D, Paul M, et al.** Tocilizumab in the treatment of COVID-19: a meta-analysis. *QJM* 2021;114(8):577-586.
5. **Bassetti M, Giacobbe DR, Bruzzi P, Barisione E, Centanni S, Castaldo N, et al.** Clinical management of adult patients with COVID-19 outside intensive care units: guidelines from the Italian Society of Anti-Infective Therapy (SITA) and the Italian Society of Pulmonology (SIP). *Infect Dis Ther* 2021;10(4):1837-1885.
6. **Boppana TK, Mittal S, Madan K, Mohan A, Hadda V, Tiwari P, et al.** Steroid therapy for COVID-19: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Monaldi Arch Chest Dis* 2021;91(4).
7. **Chalmers JD, Crichton ML, Goeminne PC, Cao B, Humbert M, Shteinberg M, et al.** Management of hospitalised adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a European Respiratory Society living guideline. *Eur Respir J* 2021;57(4):2100048.
8. **Chen CX, Hu F, Wei J, Yuan LT, Wen TM, Gale RP, et al.** Systematic review and meta-analysis of tocilizumab in persons with coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Leukemia* 2021;35(6):1661-1670.
9. **Conti V, Corbi G, Sellitto C, Sabbatino F, Maci C, Bertini N, et al.** Effect of tocilizumab in reducing the mortality rate in COVID-19 patients: a systematic review with meta-analysis. *J Pers Med* 2021;11(7).
10. **Davidson M, Menon S, Chaimani A, Evrenoglou T, Ghosn L, Graña C, et al.** Interleukin-1 blocking agents for treating COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2022(1):Cd015308. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD015308>.
11. **Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM).** SARS-CoV-2/Covid-19-Informationen und Praxishilfen für niedergelassene Hausärztinnen und Hausärzte; S2e-Leitlinie, Version 22 [online]. AWMF-Registernummer 053-054. 04.02.2022. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2022. [Zugriff: 01.04.2022]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-054l_S2e_SARS-CoV-2-Covid-19-Informationen-Praxishilfen-Hausaerztinnen-Hausaerzte_2022-02_2.pdf.
12. **Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN), Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin**

- (DIVI), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI).** Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19: Living Guideline; S3-Leitlinie, Version 7 [online]. AWMF-Registernummer 113-001LG. 01.03.2022. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2022. [Zugriff: 01.04.2022]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/113-001LGI_S3_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2022-03.pdf.
13. **Ghosn L, Chaimani A, Evrenoglou T, Davidson M, Graña C, Schmucker C, et al.** Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2021(3):Cd013881. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013881>.
 14. **Gupta S, Padappayil RP, Bansal A, Daouk S, Brown B.** Tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Investig Med 2022;70(1):55-60.
 15. **Infectious Diseases Society of America (IDSA).** Infectious Diseases Society of America guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19: version 8.0.0 [online]. 23.03.2022. Arlington (USA): IDSA; 2022. [Zugriff: 01.04.2022]. URL: <https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/practice-guidelines/covid-19/treatment/idsa-covid-19-gl-tx-and-mgmt-v8.0.0.pdf>.
 16. **Juul S, Nielsen EE, Feinberg J, Siddiqui F, Jorgensen CK, Barot E, et al.** Interventions for treatment of COVID-19: second edition of a living systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses (The LIVING Project). PLoS One 2021;16(3):e0248132.
 17. **Kaka AS, MacDonald R, Greer N, Vela K, Duan-Porter W, Obley A, et al.** Major update: remdesivir for adults with COVID-19 : a living systematic review and meta-analysis for the American College of Physicians Practice Points. Ann Intern Med 2021;174(5):663-672.
 18. **Kow CS, Hasan SS.** The effect of tocilizumab on mortality in hospitalized patients with COVID-19: a meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Clin Pharmacol 2021;77(8):1089-1094.
 19. **Kreuzberger N, Hirsch C, Chai KL, Tomlinson E, Khosravi Z, Popp M, et al.** SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2021(9):Cd013825. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013825.pub2>.
 20. **Kyriakopoulos C, Ntritsos G, Gogali A, Milionis H, Evangelou E, Kostikas K.** Tocilizumab administration for the treatment of hospitalized patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Respirology 2021;26(11):1027-1040.
 21. **Li H, Yan B, Gao R, Ren J, Yang J.** Effectiveness of corticosteroids to treat severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. Int Immunopharmacol 2021;100:108121.

22. **Lin WT, Hung SH, Lai CC, Wang CY, Chen CH.** The effect of tocilizumab on COVID-19 patient mortality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Immunopharmacol* 2021;96:107602.
23. **Malgie J, Schoones JW, Zeegers MP, Pijls BG.** Decreased mortality and increased side effects in COVID-19 patients treated with IL-6 receptor antagonists: systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2021;11(1):21522.
24. **National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce.** Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19: version 54.0 [online]. 26.03.2022. Melbourne (AUS): National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce; 2022. [Zugriff: 01.04.2022]. URL: https://files.magicapp.org/guideline/17ccd08e-f908-45f3-acd3-25a3794e260d/published_guideline_6202-54_0.pdf.
25. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19; version 23.0 [online]. 30.03.2022. London (GBR): NICE; 2022. [Zugriff: 01.04.2022]. (NICE guideline; Band 191). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191/resources/covid19-rapid-guideline-managing-covid19-pdf-51035553326>.
26. **Ngamprasertchai T, Kajeekul R, Sivakorn C, Ruenroegnboon N, Luvira V, Siripoon T, et al.** Efficacy and safety of immunomodulators in patients with COVID-19: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Infect Dis Ther* 2022;11(1):231-248.
27. **Okoli GN, Rabbani R, Copstein L, Al-Juboori A, Askin N, Abou-Setta AM.** Remdesivir for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Infect Dis (Lond)* 2021;53(9):691-699.
28. **Selvaraj V, Khan MS, Bavishi C, Dapaah-Afriyie K, Finn A, Lal A, et al.** Tocilizumab in hospitalized patients with COVID-19: a meta analysis of randomized controlled trials. *Lung* 2021;199(3):239-248.
29. **Shankar-Hari M, Vale CL, Godolphin PJ, Fisher D, Higgins JPT, Spiga F, et al.** Association between administration of IL-6 antagonists and mortality among patients hospitalized for COVID-19: a meta-analysis. *Jama* 2021;326(6):499-518.
30. **Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, Izcovich A, Kum E, et al.** Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2020;370:m2980.
31. **Singh S, Khera D, Chugh A, Khera PS, Chugh VK.** Efficacy and safety of remdesivir in COVID-19 caused by SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2021;11(6):e048416.
32. **Snow TAC, Saleem N, Ambler G, Nastouli E, Singer M, Arulkumaran N.** Tocilizumab in COVID-19: a meta-analysis, trial sequential analysis, and meta-regression of randomized-controlled trials. *Intensive Care Med* 2021;47(6):641-652.
33. **Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, Angus DC, et al.** Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA* 2020;324(13):1330-1341.

34. **Tanni SE, Silvinato A, Floriano I, Bacha HA, Barbosa AN, Bernardo WM.** Use of remdesivir in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Bras Pneumol* 2022;48(1):e20210393.
35. **Tleyjeh IM, Kashour Z, Riaz M, Hassett L, Veiga VC, Kashour T.** Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients: a living systematic review and meta-analysis, first update. *Clin Microbiol Infect* 2021;27(8):1076-1082.
36. **Tu J, Mo X, Zhang X, Xun J, Chen X, Liu Y, et al.** Effects of different corticosteroid therapy on severe COVID-19 patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Rev Respir Med* 2022;16(1):79-89.
37. **Vela D, Vela-Gaxha Z, Rexhepi M, Olloni R, Hyseni V, Nallbani R.** Efficacy and safety of tocilizumab versus standard care/placebo in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Br J Clin Pharmacol* 2021 [Epub ahead of print].
38. **Verdugo-Paiva F, Acuña MP, Solá I, Rada G.** Remdesivir for the treatment of COVID-19: a living systematic review. *Medwave* 2020;20(11):e8080.
39. **World Health Organization (WHO).** Living guidance for clinical management of COVID-19; WHO/2019-nCoV/clinical/2021.2 [online]. 23.11.2021. Genf (SUI): WHO; 2021. [Zugriff: 01.04.2022]. URL: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1394399/retrieve>.
40. **World Health Organization (WHO).** Therapeutics and COVID-19: living guideline; WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.2 [online]. 03.03.2022. Genf (SUI): WHO; 2022. [Zugriff: 01.04.2022]. URL: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1412704/retrieve>.
41. **Zhang C, Jin H, Wen YF, Yin G.** Efficacy of COVID-19 treatments: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Public Health* 2021;9:729559.
42. **Zhang J, Chen C, Yang Y, Yang J.** Effectiveness of tocilizumab in the treatment of hospitalized adults COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2022;101(9):e28967.

[A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>

[B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>