

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid™)

PFIZER PHARMA GmbH
als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers
Pfizer Europe MA EEIG

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 28.06.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	11
2.4 Referenzliste für Modul 2	12

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Darstellung des Lebenszyklus von SARS-CoV-2	7
Abbildung 2: Interaktion zwischen Nirmatrelvir und der Substrat-Bindestelle der Protease 3CL ^{pro} von SARS-CoV-2	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3CL ^{pro}	3-Chymotrypsin-like Cystein Protease
ACE2	Angiotensin-konvertierendes Enzym 2 (Angiotensin-converting Enzyme 2)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BMI	Body Mass Index
CoV	Coronavirus
COVID-19	Coronavirus-Krankheit 2019 (Coronavirus Disease 2019)
EC ₅₀	Mittlere effektive (Wirk-)Konzentration
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IC ₅₀	Mittlere inhibitorische Konzentration
IFA	Informationsstelle für Arzneispezialitäten
MERS	Middle East Respiratory Syndrome
MERS-CoV	Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus
PZN	Pharmazentralnummer
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
SARS	Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom (Severe Acute Respiratory Syndrome)
SARS-CoV-1	Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom Coronavirus Typ 1 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 1)
SARS-CoV-2	Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom Coronavirus Typ 2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2)

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Nirmatrelvir/Ritonavir
Handelsname:	Paxlovid™
ATC-Code:	J05AE30
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
17977087	EU/1/22/1625/001	150 mg Nirmatrelvir pro Filmtablette + 100 mg Ritonavir pro Filmtablette	30 Filmtabletten (20 Filmtabletten Nirmatrelvir + 10 Filmtabletten Ritonavir)
PZN: Pharmazentralnummer			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nirmatrelvir/Ritonavir (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 [1].

Coronaviren (CoV) sind unter Säugetieren und Vögeln weit verbreitet; ein Teil der bekannten CoV-Spezies zirkuliert weltweit endemisch [2]. CoV können aufgrund ihrer Fähigkeit zur homologen Rekombination die Artengrenze überspringen und somit relativ leicht ihr Wirtsspektrum erweitern [3]. Beim Menschen lösen CoV verschiedene Krankheiten aus, von vorwiegend milden Erkältungskrankheiten bis hin zu mitunter schweren Pneumonien oder gefährlichen, teilweise sogar potenziell tödlich verlaufenden Krankheiten, wie es der Fall beim schweren akuten respiratorischen Syndrom Coronavirus Typ 1 (SARS-CoV-1, Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 1), dem schweren akuten respiratorischen Syndrom Coronavirus Typ 2 (SARS-CoV-2, Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2) oder dem Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus (MERS-CoV) ist [2].

Der Lebenszyklus des Coronavirus SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 gehört innerhalb der Familie der CoV zum Genus *Betacoronavirus* [4-6]. SARS-CoV-2 wurde Anfang 2020 als Auslöser der Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19, Coronavirus Disease 2019) identifiziert. Seitdem bedroht der Virusausbruch von SARS-CoV-2 weltweit die öffentliche Gesundheit [7]. Das Virus zählt zu den sieben bekannten humanpathogenen CoV-Spezies [2]. CoV sind membranumhüllte Ribonukleinsäure (RNA, Ribonucleic Acid)-Viren, deren Hülle mit Glykoproteinspitzen besetzt ist, welche den CoV ihr kronenartiges Aussehen verleihen [8]. Die Aufnahme des Viruspartikels in die Wirtszelle erfolgt durch die Bindung des auf der viralen Oberfläche lokalisierten Spike-Proteins an den auf der Zielzelle befindlichen Rezeptor Angiotensin-konvertierendes Enzym 2 (ACE2, Angiotensin-converting Enzyme 2) (siehe Abbildung 1) [9, 10]. Der ACE2-Rezeptor wird u. a. auf Epithelzellen der Lunge und des Darms exprimiert [9]. Zusätzlich zur Bindung des Spike-

Proteins an den ACE2-Rezeptor erfordert der Eintritt des Virus in die Wirtszelle die Spaltung des Spike-Proteins. Die Spaltung wird durch zelluläre Proteasen ausgeführt und ermöglicht die Fusion von viralen und zellulären Membranen [10]. Nach Freisetzung des Nukleocapsids in das Zytoplasma der Wirtszelle erfolgt die Translation der viralen RNA [11]. Das Genom des SARS-CoV-2 besteht aus einem positiv orientierten RNA-Einzelstrang mit etwa 30.000 Nukleotiden [4, 12].

Für den Lebenszyklus verschiedener Typen der CoV, wie SARS-CoV-1, SARS-CoV-2 und MERS-CoV, ist die viruskodierte 3-chymotrypsin-like Cystein Proteinase (3CL^{pro}) essenziell [13, 14]. Die 3CL^{pro} vermittelt nach dem Eintritt des Virus in die Wirtszelle die Spaltung der viralen Polyproteine pp1a und pp1ab in zahlreiche für die Virusreplikation und –transkription erforderlichen Proteine (siehe Abbildung 1) [15, 16]. Aufgrund ihrer funktionellen Bedeutung für die Transkription und Replikation des viralen Genoms wird die 3CL^{pro} als attraktives Ziel für die Arzneimittelentwicklung betrachtet [17, 18]. Da bislang keine nahe verwandten Homologe der 3CL^{pro} beim Menschen bekannt sind, sind die Perspektiven aussichtsreich, Wirkstoffe mit einem geringen Nebenwirkungsprofil zu identifizieren [19].

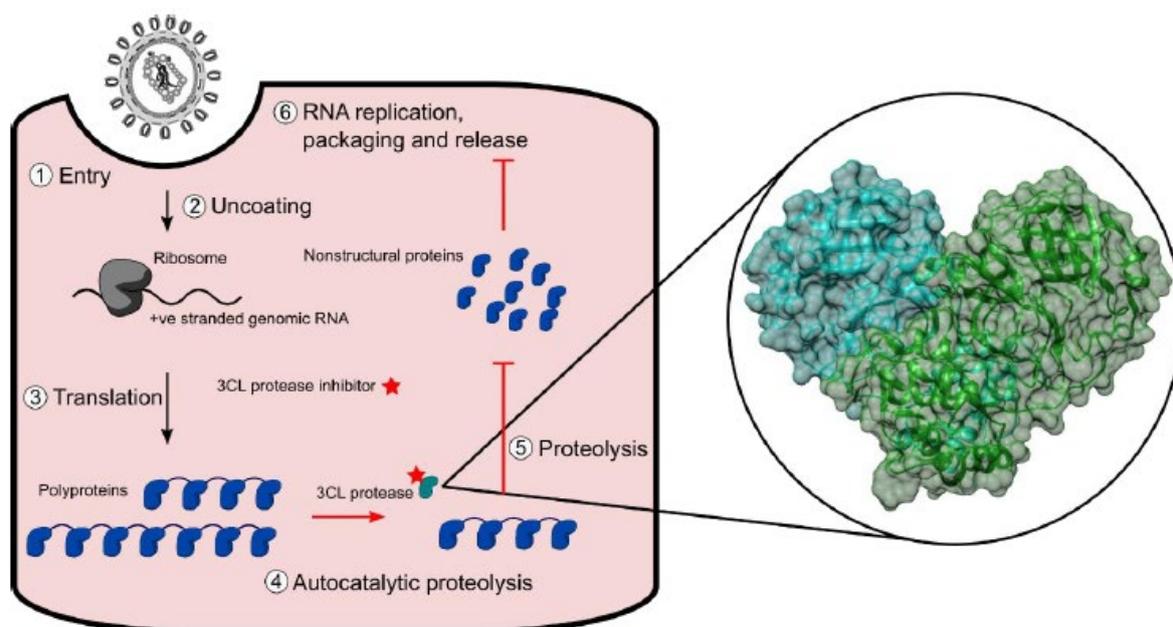


Abbildung 1: Darstellung des Lebenszyklus von SARS-CoV-2

Die vergrößerte Abbildung zeigt die Kristallstruktur der viralen Hauptprotease 3CL^{pro}.

Quelle: [16]

3CL^{pro}: 3-Chymotrypsin-like Cysteine Protease; RNA: Ribonukleinsäure; SARS-CoV-2: Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom Coronavirus Typ 2

Nirmatrelvir als potenter und selektiver 3CL^{pro}-Inhibitor

Proteaseinhibitoren werden bereits zur Behandlung von Patienten mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) oder Hepatitis C-Infektionen eingesetzt. Die Bindung von Nirmatrelvir an die SARS-CoV-2 3CL^{pro} führt zu einer Störung des aktiven Zentrums der Protease [17].

Nirmatrelvir ist ein oral verfügbarer Inhibitor der 3CL^{pro} von SARS-CoV-2, dessen Wirksamkeit (Inhibitionskonstante $[K_i] = 0,00311 \mu\text{M}$) in einem enzymatischen Laborversuch nachgewiesen wurde. Da die 3CL^{pro} von humanen CoV eine strukturelle Ähnlichkeit sowie eine hohe Konservierung im aktiven Zentrum aufweisen, konnte die Inhibierung von 3CL^{pro} anderer CoV, beispielsweise von SARS-CoV-1 oder MERS-CoV, durch Nirmatrelvir bestätigt werden. Die Selektivität von Nirmatrelvir für SARS-CoV-2 3CL^{pro} wurde gegen zahlreiche humane, Säugetier- und virale Proteasen, sowie gegen die Protease von HIV-1 geprüft. In den Untersuchungen wurde eine > 521-fache Selektivität für SARS-CoV-2 3CL^{pro} (mittlere inhibitorische Konzentration $[IC_{50}] = 0,0192 \mu\text{M}$) im Vergleich zu menschlichem Chymotrypsin und anderen humanen, zellulären Proteasen sowie zur Protease des HIV beobachtet. Zudem wurde die antivirale Aktivität von Nirmatrelvir gegen SARS-CoV-2 im Rahmen eines Tests zu cytopathischen Effekten untersucht. Für die Inhibition von SARS-CoV-2 durch Nirmatrelvir wurde eine mittlere effektive (Wirk-)Konzentration (EC_{50}) von $4,78 \mu\text{M}$ und ein EC_{90} -Wert von $10,1 \mu\text{M}$ (in Abwesenheit von CP-100356, einem P-Glykoprotein-Inhibitor) sowie ein EC_{50} -Wert von $0,0748 \mu\text{M}$ und ein EC_{90} -Wert von $0,156 \mu\text{M}$ (in Anwesenheit von CP-100356) gemessen [20].

Der Wirkmechanismus von Nirmatrelvir wurde mittels zahlreicher biochemischer, kristallographischer und zellbasierter Verfahren untersucht. Nirmatrelvir bindet an das aktive Zentrum der SARS-CoV-2 3CL^{pro} und simuliert auf diese Weise das Andocken eines Substrats an 3CL^{pro} (Abbildung 2). Unter Verwendung einer Ko-Kristallstruktur von Nirmatrelvir, das an die 3CL^{pro} gebunden war, wurden sechs Kontakte im aktiven Zentrum der 3CL^{pro} identifiziert. Die insgesamt 13 identifizierten Aminosäurereste innerhalb der Nirmatrelvir-Bindestelle sind hochkonserviert und weisen eine geringe Mutationsfrequenz auf [20].

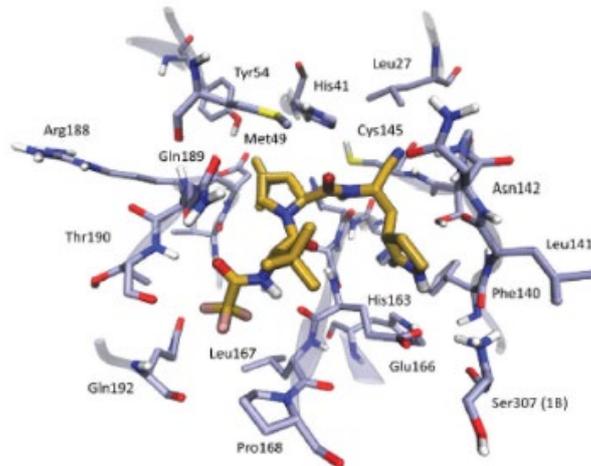


Abbildung 2: Interaktion zwischen Nirmatrelvir und der Substrat-Bindestelle der Protease 3CL^{pro} von SARS-CoV-2

Die Abbildung zeigt die Bindung von Nirmatrelvir (gelb) an die Substrat-Bindestelle von 3CL^{pro}, dargestellt in Supervised Molecular Dynamics Simulation. Aminosäurereste der Bindestelle in einer Umgebung von 4 Å sind in blau abgebildet.

Quelle: [21]

3CL^{pro}: 3-Chymotrypsin-like Cysteine Protease; SARS-CoV-2: Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom Coronavirus Typ 2

Nirmatrelvir wird zusammen mit Ritonavir, einem antiviralen Wirkstoff aus der Gruppe der HIV-Proteaseinhibitoren, verabreicht, um das Wirkprofil von Nirmatrelvir zu erhöhen. Ritonavir weist in dieser Verabreichung keine antivirale Aktivität gegen SARS-CoV-2 auf. Beide Wirkstoffe werden als separate Tabletten in einem Blister zusammen verpackt, um die Patientencompliance zu gewährleisten und Einnahmefehler zu vermeiden.

Das Ziel der Entwicklung von Nirmatrelvir beinhaltete, die proteolytische Aktivität der Hauptprotease 3CL^{pro} zu inhibieren und somit die virale Replikation von SARS-CoV-2 zu verhindern. Nirmatrelvir erweist sich bei oraler Einnahme in Kombination mit Ritonavir als selektiver Wirkstoff. Bisher sind keine nahe verwandten humanen Homologe zu 3CL Proteasen von CoV bekannt [14]. Aus diesen Gründen ist Nirmatrelvir in Kombination mit Ritonavir als wirksamer und selektiver Inhibitor der SARS-CoV-2 3CL^{pro} zur Therapie von SARS-CoV-2-Infektionen optimal geeignet.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
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 (siehe Abschnitt 5.1 ^b).	nein	28.01.2022	A
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Auszug aus Abschnitt 5.1 der Fachinformation [1]:</p> <p>„Angaben zur Wirksamkeit von Paxlovid basieren auf der Zwischenanalyse sowie der unterstützenden endgültigen Analyse der Studie EPIC-HR, einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase 2/3-Studie an nicht-hospitalisierten, symptomatischen, erwachsenen Teilnehmern mit laborbestätigter Diagnose einer SARS-CoV-2-Infektion. Geeignete Teilnehmer waren 18 Jahre und älter und wiesen mindestens einen der folgenden Risikofaktoren für einen schweren Verlauf auf: Diabetes, Übergewicht (BMI > 25), chronische Lungenerkrankung (einschließlich Asthma), chronische Nierenerkrankung, aktuelles Rauchen, immunsuppressive Erkrankung oder immunsuppressive Therapie, Herzerkrankung, Hypertonie, Sichelzellanämie, neurologische Entwicklungsstörungen, aktive Krebserkrankung, medizinisch bedingte technologische Abhängigkeit oder Alter ab 60 Jahre, unabhängig von den Begleiterkrankungen. Teilnehmer mit einem COVID-19-Symptombeginn von ≤ 5 Tagen wurden in die Studie aufgenommen. Personen mit einer bekannten früheren COVID-19-Infektion oder -Impfung wurden von der Studie ausgeschlossen.“</p> <p>BMI: Body Mass Index; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; SARS-CoV-2: Schweres akutes respiratorisches Syndrom Coronavirus Typ 2</p>			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zum Anwendungsgebiet und Datum der Zulassungserteilung sind dem Wortlaut der Fachinformation von Nirmatrelvir/Ritonavir (PaxlovidTM) entnommen [1].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zum Wirkmechanismus von Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid™) und zu den administrativen Informationen wurde auf die Fachinformation sowie ausgewählte Sekundärliteratur zurückgegriffen. Die aufgeführte Pharmazentralnummer wurde durch den Bund über die Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA) GmbH beantragt.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Paxlovid™ 150 mg + 100 mg Filmtabletten. Stand: Januar 2022.
2. Robert Koch Institut (RKI). SARS-CoV-2: Virologische Basisdaten sowie Virusvarianten. Stand: 25.03.2022. 2022. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Virologische_Basisdaten.html. [Zugriff am: 13.05.2022]
3. Graham RL, Baric RS. Recombination, reservoirs, and the modular spike: mechanisms of coronavirus cross-species transmission. *J Virol.* 2010;84(7):3134-46.
4. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature.* 2020;579(7798):265-9.
5. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5(4):536-44.
6. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395(10224):565-74.
7. World Health Organization (WHO). Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). 30 January. 2020. Verfügbar unter: [https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov)). [Zugriff am: 31.03.2022]
8. Majumder J, Minko T. Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. *Aaps j.* 2021;23(1):14.
9. Murgolo N, Therien AG, Howell B, Klein D, Koeplinger K, Lieberman LA, et al. SARS-CoV-2 tropism, entry, replication, and propagation: Considerations for drug discovery and development. *PLoS Pathog.* 2021;17(2):e1009225.
10. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271-80 e8.
11. Santos-Lopez G, Cortes-Hernandez P, Vallejo-Ruiz V, Reyes-Leyva J. SARS-CoV-2: basic concepts, origin and treatment advances. *Gac Med Mex.* 2021;157(1):84-9. SARS-CoV-2: generalidades, origen y avances en el tratamiento.
12. Bai C, Zhong Q, Gao GF. Overview of SARS-CoV-2 genome-encoded proteins. *Sci China Life Sci.* 2021.
13. Chen S, Chen L, Tan J, Chen J, Du L, Sun T, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 3C-like proteinase N terminus is indispensable for proteolytic activity but not for enzyme dimerization. Biochemical and thermodynamic investigation in conjunction with molecular dynamics simulations. *J Biol Chem.* 2005;280(1):164-73.
14. Jin ZD, X.; Xu, Y.; Deng, Y.; Liu, M.; Zhao, Y.; Zhang, B.; Li, X.; Zhang, L.; Peng, C.; Duan, Y.; Yu, J.; Wang, L.; Yang, K.; Liu, F.; Jiang, R.; Yang, X.; You, T.; Liu, X.; Yang, X.; Bai, F.; Liu, H.; Liu, X.; Guddat, L. W.; Xu, W.; Xiao, G.; Qin, C.; Shi, Z.;

- Jiang, H.; Rao, Z.; Yang, H.,. Structure of M-pro from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors. *Nature*. 2020;582(7811):289-93.
15. Hegyi A, Ziebuhr J. Conservation of substrate specificities among coronavirus main proteases. *J Gen Virol*. 2002;83(Pt 3):595-9.
 16. Brown AS, Ackerley DF, Calcott MJ. High-Throughput Screening for Inhibitors of the SARS-CoV-2 Protease Using a FRET-Biosensor. *Molecules*. 2020;25(20).
 17. Ahmad B, Batool M, ul Ain Q, Kim MS, Choi S. Exploring the Binding Mechanism of PF-07321332 SARS-CoV-2 Protease Inhibitor through Molecular Dynamics and Binding Free Energy Simulations. *Int J Mol Sci*. 2021;22:9124.
 18. Pillaiyar T, Manickam M, Namasivayam V, Hayashi Y, Jung SH. An Overview of Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus (SARS-CoV) 3CL Protease Inhibitors: Peptidomimetics and Small Molecule Chemotherapy. *J Med Chem*. 2016;59(14):6595-628.
 19. Hilgenfeld R. From SARS to MERS: crystallographic studies on coronaviral proteases enable antiviral drug design. *FEBS J*. 2014;281(18):4085-96.
 20. Pfizer Europe MA EEIG. EMA Scientific Advice Briefing Document. 2021.
 21. Pavan M, Bolcato G, Bassani D, Sturlese M, Moro S. Supervised Molecular Dynamics (SuMD) Insights into the mechanism of action of SARS-CoV-2 main protease inhibitor PF-07321332. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2021;36(1):1646-50.