

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid™)

PFIZER PHARMA GmbH

als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers

Pfizer Europe MA EEIG

Modul 4 A

*Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keine
zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko
haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln*

**Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen**

Stand: 28.06.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	16
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	20
4.2 Methodik.....	37
4.2.1 Fragestellung.....	37
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	39
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	41
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	41
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	42
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	43
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	45
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	46
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	46
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	47
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	47
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	48
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	67
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	68
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	71
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	74
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	76
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	76
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	78
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	79
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	80
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	82
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	95
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	96
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	97
4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität – RCT.....	101
4.3.1.3.1.2 COVID-19-bedingte Aufenthalte in medizinischen Einrichtungen – RCT.....	105

4.3.1.3.1.3	Krankheitsbedingte Symptome – RCT.....	114
4.3.1.3.1.4	Global Impression Questions (Symptomatik) – RCT.....	207
4.3.1.3.1.5	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – RCT	215
4.3.1.3.1.6	WPAI-COVID-19 (Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten) – RCT	221
4.3.1.3.1.7	Global Impression Questions (Lebensqualität) – RCT.....	227
4.3.1.3.1.8	Verträglichkeit – RCT	232
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	261
4.3.1.3.2.1	Gesamtmortalität	309
4.3.1.3.2.2	COVID-19-bedingte Aufenthalte in medizinischen Einrichtungen.....	309
4.3.1.3.2.3	Krankheitsbedingte Symptome.....	310
4.3.1.3.2.4	Global Impression Questions (Symptomatik)	331
4.3.1.3.2.5	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	332
4.3.1.3.2.6	WPAI-COVID-19 (Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten)	332
4.3.1.3.2.7	Global Impression Questions (Lebensqualität)	332
4.3.1.3.2.8	Verträglichkeit	333
4.3.1.3.2.9	Fazit zu den Subgruppenanalysen	336
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – RCT.....	337
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	337
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	337
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	337
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	338
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	338
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	338
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	341
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	341
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	341
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	341
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	342
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	343
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	343
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	344
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	344
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	345
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	345
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	345
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	346
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	346
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	347
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	347
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	348
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	348

4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	349
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	365
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	365
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	365
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	366
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	366
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	366
4.6	Referenzliste.....	367
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		373
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		376
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		378
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		379
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		384
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		402
Anhang 4-G : Ergänzende Unterlagen		421

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien in der Nutzenbewertung	21
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse für die Studie EPIC-HR und abgeleiteter Zusatznutzen.....	23
Tabelle 4-3: Übersicht der in dieser Nutzenbewertung dargestellten patientenrelevanten Endpunkte.....	38
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien in der Nutzenbewertung	39
Tabelle 4-5: Charakterisierung der Population	49
Tabelle 4-6: Nutzendimensionen und patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Nirmatrelvir/Ritonavir.....	51
Tabelle 4-7: Übersicht der Analysen für die betrachteten patientenrelevanten Endpunkte.....	63
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR).....	85
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Zielpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	86
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulation (Studienstatus) – RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	89
Tabelle 4-17: Behandlungsdauer – RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])	92
Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR)	96
Tabelle 4-20: Operationalisierung von Gesamtmortalität	101
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102

Tabelle 4-22: Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtmortalität – RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	102
Tabelle 4-23: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR).....	103
Tabelle 4-24: Operationalisierung von COVID-19-bedingte Aufenthalte in medizinischen Einrichtungen	105
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für COVID-19-bedingte Aufenthalte in medizinischen Einrichtungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Tabelle 4-26: Beobachtungsdauer (COVID-19-bedingte Aufenthalte in medizinischen Einrichtungen) – RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])	107
Tabelle 4-27: Ergebnisse für Anzahl der COVID-19-bedingten Hospitalisierungen – RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR)	108
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Zeit bis zur bis COVID-19-bedingten Hospitalisierung oder Tod jeglicher Ursache bis Tag 28 aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR)	109
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Anzahl der COVID-19-bedingten medizinischen Kontakte (inklusive Hospitalisierungen) und Anzahl der Tage auf der Intensivstation – RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR).....	111
Tabelle 4-30: Ergebnisse für Aufenthalt auf der Intensivstation aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR)	112
Tabelle 4-31: Operationalisierung von krankheitsbedingten Symptomen.....	114
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Krankheitsbedingte Symptome in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	116
Tabelle 4-33: Beobachtungsdauern (Krankheitsbedingte Symptome) – RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	117
Tabelle 4-34: Rücklaufquote für Krankheitsbedingte Symptome – RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	117
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR)	119
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR)	137
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR)	155
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR)	173
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Verschlechterung der Symptomatik aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR)	191
Tabelle 4-40: Ergebnisse für Auftreten schwerer Symptome (Gesamtrate) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR).....	195

Tabelle 4-41: Ergebnisse zur mittleren Veränderung der krankheitsbedingten Symptome aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR – [RKI-mITT2-Population]).....	196
Tabelle 4-42: Ergebnisse zur mittleren Veränderung der krankheitsbedingten Symptome (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR – [RKI-mITT2-Population]).....	201
Tabelle 4-43: Operationalisierung von Global Impression Questions (Symptomatik).....	207
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Global Impression Questions (Symptomatik) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	208
Tabelle 4-45: Beobachtungsdauern (Global Impression Questions) – RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	209
Tabelle 4-46: Rücklaufquote für Global Impression Questions – RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	209
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Global Impression Questions (Symptomatik) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR).....	211
Tabelle 4-48: Ergebnisse zur mittleren Veränderung der Global Impression Questions (Symptomatik) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR – [RKI-mITT2-Population])	212
Tabelle 4-49: Operationalisierung von Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	215
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	216
Tabelle 4-51: Beobachtungsdauern (Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)) – RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	217
Tabelle 4-52: Rücklaufquote für Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	217
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR)	218
Tabelle 4-54: Ergebnisse zur mittleren Veränderung des Gesundheitszustandes (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR – [RKI-mITT2-Population]).....	219
Tabelle 4-55: Operationalisierung von WPAI-COVID-19 (Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten).....	221
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für WPAI-COVID-19 (Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	222
Tabelle 4-57: Beobachtungsdauern (WPAI-COVID-19 (Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten)) – RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	223
Tabelle 4-58: Rücklaufquote für WPAI-COVID-19 – RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])	223
Tabelle 4-59: Ergebnisse für WPAI-COVID-19 (Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR)	224

Tabelle 4-60: Ergebnisse zur mittleren Veränderung des WPAI-COVID-19 (Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR – [RKI-mITT2-Population]).....	225
Tabelle 4-61: Operationalisierung von Global Impression Questions (Lebensqualität).....	227
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Global Impression Questions (Lebensqualität) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	228
Tabelle 4-63: Ergebnisse für Global Impression Questions (Lebensqualität) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR).....	229
Tabelle 4-64: Ergebnisse zur mittleren Veränderung der Global Impression Questions (Lebensqualität) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR – [RKI-mITT2-Population])	230
Tabelle 4-65: Operationalisierung von Verträglichkeit	232
Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	233
Tabelle 4-67: Beobachtungsdauer (Verträglichkeit) – RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	234
Tabelle 4-68: Ergebnisse für Gesamtraten UE aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR).....	235
Tabelle 4-69: Ergebnisse für spezifische UE aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR)	242
Tabelle 4-70: UE nach SOC und PT (jeglicher DAIDS-Grad): Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR – [RKI-mITT2-Population]).....	249
Tabelle 4-71: Schwere UE nach SOC und PT (DAIDS Grad ≥ 3): Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR – [RKI-mITT2-Population]).....	253
Tabelle 4-72: SUE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR – [RKI-mITT2-Population])	254
Tabelle 4-73: Ergebnisse der UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT aus der RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR – [RKI-mITT2-Population]).....	256
Tabelle 4-74: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (Teil 1 von 2).....	263
Tabelle 4-75: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (Teil 2 von 2).....	267
Tabelle 4-76: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt (Studie EPIC-HR – [RKI-mITT2-Population]) (Tabelle 1 von 4).....	270
Tabelle 4-77: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt (Studie EPIC-HR – [RKI-mITT2-Population]) (Tabelle 2 von 4).....	281
Tabelle 4-78: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt (Studie EPIC-HR – [RKI-mITT2-Population]) (Tabelle 3 von 4).....	301

Tabelle 4-79: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt (Studie EPIC-HR- [RKI-mITT2-Population]) (Tabelle 4 von 4).....	305
Tabelle 4-80: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	310
Tabelle 4-81: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	315
Tabelle 4-82: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	318
Tabelle 4-83: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	323
Tabelle 4-84: Subgruppenergebnisse für Verschlechterung der Symptome aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	325
Tabelle 4-85: Subgruppenergebnisse für Global Impression Questions (Symptomatik) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	331
Tabelle 4-86: Subgruppenergebnisse für Global Impression Questions (Lebensqualität) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])	332
Tabelle 4-87: Subgruppenergebnisse für die Gesamtraten der UE aus der RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR – [RKI-mITT2-Population]).....	333
Tabelle 4-88: Subgruppenergebnisse UE nach SOC und PT (jeglicher DAIDS-Grad): Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind aus der RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR – [RKI-mITT2-Population])....	334
Tabelle 4-89: Subgruppenergebnisse schwere UE nach SOC und PT (DAIDS Grad ≥ 3): Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind aus der RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR – [RKI-mITT2-Population])....	335
Tabelle 4-90: Liste der eingeschlossenen Studien	337
Tabelle 4-91: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	338
Tabelle 4-92: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	339
Tabelle 4-93: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	339
Tabelle 4-94: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	340
Tabelle 4-95: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	340
Tabelle 4-96: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	342
Tabelle 4-97: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	343

Tabelle 4-98: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	343
Tabelle 4-99: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	344
Tabelle 4-100: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	346
Tabelle 4-101: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	346
Tabelle 4-102: Zusammenfassung der Ergebnisse für die Studie EPIC-HR und abgeleiteter Zusatznutzen	351
Tabelle 4-103: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	365
Tabelle 4-104 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EPIC-HR (C4671005) ..	385
Tabelle 4-105 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie EPIC-HR (C4671005)	403

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Abbildung 2: Zeit bis zur COVID-19-bedingten Hospitalisierung oder Tod jeglicher Ursache bis Tag 28 (supportive Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	110
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome (Tage) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])	122
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Myalgie (Tage) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	123
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden (Tage) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	124
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Schüttelfrost (Tage) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	125
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Husten (Tage) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	126
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Diarrhö (Tage) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	127
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Heißes oder fiebriges Gefühl (Tage) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	128
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Kopfschmerzen (Tage) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])	129
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Übelkeit (Tage) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	130
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Verstopfte oder laufende Nase (Tage) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	131
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Halsschmerzen (Tage) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])	132

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Erbrechen (Tage) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	133
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Fatigue (Tage) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	134
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Verlust des Geruchssinnes (Tage) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	135
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Verlust des Geschmackssinnes (Tage) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	136
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])	140
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Myalgie (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	141
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	142
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Schüttelfrost (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	143
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Husten (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	144
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Diarrhö (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	145
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Heißes oder fiebriges Gefühl (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	146
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Kopfschmerzen (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	147

Abbildung 26: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Übelkeit (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	148
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Verstopfte oder laufende Nase (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	149
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Halsschmerzen (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	150
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Erbrechen (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	151
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Fatigue (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	152
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Verlust des Geruchsinnes (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	153
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Verlust des Geschmackssinnes (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	154
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome (Tage) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	158
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Myalgie (Tage) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	159
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden (Tage) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])	160
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Schüttelfrost (Tage) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	161
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Husten (Tage) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	162

Abbildung 38: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Diarrhö (Tage) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	163
Abbildung 39: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Heißes oder fiebriges Gefühl (Tage) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	164
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Kopfschmerzen (Tage) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	165
Abbildung 41: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Übelkeit (Tage) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	166
Abbildung 42: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Verstopfte oder laufende Nase (Tage) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	167
Abbildung 43: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Halsschmerzen (Tage) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	168
Abbildung 44: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Erbrechen (Tage) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	169
Abbildung 45: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Fatigue (Tage) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	170
Abbildung 46: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Verlust des Geruchssinnes (Tage) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	171
Abbildung 47: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Verlust des Geschmackssinnes (Tage) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])	172
Abbildung 48: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	176
Abbildung 49: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Myalgie (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	177
Abbildung 50: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	178

Abbildung 51: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Schüttelfrost (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	179
Abbildung 52: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Husten (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	180
Abbildung 53: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Diarrhö (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	181
Abbildung 54: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Heißes oder fiebriges Gefühl (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])	182
Abbildung 55: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Kopfschmerzen (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	183
Abbildung 56: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Übelkeit (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	184
Abbildung 57: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Verstopfte oder laufende Nase (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])	185
Abbildung 58: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Halsschmerzen (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	186
Abbildung 59: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Erbrechen (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	187
Abbildung 60: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Fatigue (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	188
Abbildung 61: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Verlust des Geruchssinnes (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	189

Abbildung 62: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Verlust des Geschmackssinnes (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])	190
Abbildung 63: Kaplan-Meier-Plot für UE (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	238
Abbildung 64: Kaplan-Meier-Plot für Schwere UE (DAIDS-Grad ≥ 3) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	239
Abbildung 65: Kaplan-Meier-Plot für SUE (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	239
Abbildung 66: Kaplan-Meier-Plot für UE, die zum Tod führten (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])	240
Abbildung 67: Kaplan-Meier-Plot für UE, die zum Therapieabbruch führten (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	240
Abbildung 68: Kaplan-Meier-Plot für UE, die temporär zum Therapieabbruch oder zu einer Reduzierung der Dosierung führten (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	241
Abbildung 69: Kaplan-Meier-Plot für UESI Arrhythmiebezogene Untersuchungen, Anzeichen und Symptome (SMQs) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	244
Abbildung 70: Kaplan-Meier-Plot für UESI Herzrhythmusstörungen (einschließlich Bradyarrhythmien und Tachyarrhythmien) (SMQs) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	245
Abbildung 71: Kaplan-Meier-Plot für Schwere UESI (DAIDS-Grad ≥ 3) Arrhythmiebezogene Untersuchungen, Anzeichen und Symptome (SMQs) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	245
Abbildung 72: Kaplan-Meier-Plot für Schwere UESI (DAIDS-Grad ≥ 3) Herzrhythmusstörungen (einschließlich Bradyarrhythmien und Tachyarrhythmien) (SMQs) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])	246
Abbildung 73: Kaplan-Meier-Plot für Schwerwiegende UESI Arrhythmiebezogene Untersuchungen, Anzeichen und Symptome (SMQs) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	247
Abbildung 74: Kaplan-Meier-Plot für Schwerwiegende UESI Herzrhythmusstörungen (einschließlich Bradyarrhythmien und Tachyarrhythmien) (SMQs) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population]).....	248
Abbildung 75: Flow-Chart der Patienten in der Studie EPIC-HR	401

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AIDS	Erworbenes Immunschwächesyndrom (Acquired Immunodeficiency Syndrome)
AMG	Arzneimittelgesetz
AMIce/AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BMI	Body Mass Index
BOCF	Baseline Observation Carried Forward
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus-Krankheit 2019 (Coronavirus Disease 2019)
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
DAIDS	Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EMBASE	Excerpta Medica Database
EQ-5D VAS	Euro Quality of Life 5 Dimensions – visuelle Analogskala
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
Eudra-CT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Gute klinische Praxis (Good Clinical Practice)
HIV	Humanes Immundefizienzvirus (Human Immunodeficiency Virus)
HR	Hazard Ratio
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IP	Investigational Product
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
IWRS	Interactive Web-based Response System

Abkürzung	Bedeutung
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation Carried Forward
LS-Mean	Least-Square-Mittelwert
mAb	Monoklonaler Antikörper (Monoclonal Antibody)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MID	Minimal Important Difference
mITT	Modifizierte Intention-to-Treat (Modified Intention to Treat)
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
n	Anzahl der Patienten mit Ereignis
N	Anzahl der Patienten in der Analyse
NA	Nicht zutreffend
NCT	(U. S.) National Clinical Trial
NRI	Non-Responder Imputation
OC	Observed cases
OR	Odds Ratio
PICS	Post-Intensive-Care-Syndrom
PK	Plasmakonzentration
PT	Preferred Term nach MedDRA
RCT	Randomisierte, kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RKI	Robert Koch-Institut
RR	Relatives Risiko
RT-PCR	Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction)
SAP	Statistischer Analyseplan
SARS-CoV-2	Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom Coronavirus Typ 2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2)
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)

Abkürzung	Bedeutung
SE	Standardfehler (Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQs	Standardized MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse nach MedDRA (System Organ Class nach MedDRA)
STE	Surrogate-Threshold-Effekt (Surrogate Threshold Effect)
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Spezifische unerwünschte Ereignisse
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire
WPAI:GH	Work Productivity and Activity Impairment-General Health
WPAI:SHP	Work Productivity and Activity Impairment-Specific Health Problem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Die Fragestellung für das vorliegende Modul 4 A ist die Bewertung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte für die Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (Coronavirus Disease 2019, COVID-19) mit Nirmatrelvir/Ritonavir im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe bei erwachsenen Patienten mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.

Patientenpopulation

Nirmatrelvir/Ritonavir ist indiziert zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.

Intervention

Die Intervention besteht aus der Verabreichung von Nirmatrelvir/Ritonavir. Die empfohlene Dosierung beträgt 300 mg Nirmatrelvir und 100 mg Ritonavir zur gleichzeitigen Einnahme alle 12 Stunden über einen Zeitraum von 5 Tagen entsprechend der Fachinformation.

Vergleichstherapie

Dem Ergebnis des Beratungsgesprächs (Vorgangsnummer 2021-B-351) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) entsprechend, wird im vorliegenden Modul 4 A der Zusatznutzen gegenüber der folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Darunter wird jene Therapie verstanden, „die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte Behandlung [...] gewährleistet“.

Endpunkte

Unter Berücksichtigung der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit erfolgt die Ableitung des medizinischen Nutzens und die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens anhand von patientenrelevanten Endpunkten.

Studientyp

Es werden randomisierte kontrollierte Studien (Randomized Controlled Trial, RCT) eingeschlossen.

Datenquellen

Mittels der in Abschnitt 4.3.1.1 dokumentierten Literaturrecherche und Studienregistersuche konnte die Zulassungsstudie von Nirmatrelvir/Ritonavir EPIC-HR als relevante Datenquelle

identifiziert werden. Der Studienbericht dieser Studie diene als Hauptquelle, für die im vorliegenden Dokument berichteten Resultate. Darüber hinaus wurden Zusatzanalysen durchgeführt.

Ein-/ Ausschlusskriterien für Studien

Die für die Identifizierung von im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung relevanten Studien verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 4-1 zusammengefasst und begründet.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien in der Nutzenbewertung

		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	Studienpopulation	Erwachsene Patienten mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.	Studienpopulation nicht dem Label entsprechend	Konsistenz mit Fachinformation
2	Intervention	Therapie mit Nirmatrelvir/Ritonavir gemäß Zulassung: 300 mg Nirmatrelvir (zwei 150-mg-Tabletten) und 100 mg Ritonavir (eine 100-mg-Tablette) zur gleichzeitigen oralen Einnahme alle 12 Stunden über einen Zeitraum von 5 Tagen	Keine Therapie mit Nirmatrelvir/Ritonavir	Gegenstand der Nutzenbewertung
3	Vergleichstherapie	Therapie nach ärztlicher Maßgabe (in verblindeten Studien ggf. über die Gabe eines Placebo operationalisiert)	Keine Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Vom G-BA festgelegt
4	Endpunkte^a	Patientenrelevante Endpunkte bezüglich den Nutzendimensionen: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Verträglichkeit	Nicht patientenrelevante Endpunkte	Auswahl der Nutzendimensionen gemäß § 5 Absatz 2 VerfO Verträglichkeit zur Schadensabwägung
5	Studientyp	Randomisierte kontrollierte klinische Prüfungen	Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht interventionell sind	Studientyp mit höchster Ergebnissicherheit

		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
6	Studiendauer	Keine Einschränkung	Keine Einschränkung	Es wird keine Beschränkung auf Studien einer bestimmten Dauer vorgenommen.
7	Publikationstyp^b	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder -Paper, Short Survey, Case Report oder unsystematische Übersichtsarbeit). Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden.	Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Methodik und Ergebnissen ist erforderlich.
<p>a: Auf eine Aufzählung aller möglichen oder wahrscheinlich verwendeten Messinstrumente und Operationalisierungen von Endpunkten wird an dieser Stelle verzichtet. Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit werden in den Tabelle 4-20, Tabelle 4-24, Tabelle 4-31, Tabelle 4-43, Tabelle 4-49, Tabelle 4-55, Tabelle 4-61 und Tabelle 4-65 operationalisiert.</p> <p>b: Studien, deren Ergebnisse auf der Website offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clincialtrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; VerfO: Verfahrensordnung</p>				

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Im vorliegenden Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.2 und Abschnitt 4.3.1.3.1.1 bis Abschnitt 4.3.1.3.1.8) werden die verwendeten Nachweise hinsichtlich ihrer Aussagekraft sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der betrachteten Endpunkte gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F untersucht. Die Bewertung von Verzerrungsaspekten erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus den Studienprotokollen und Studienberichten.

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise zum Zusatznutzen von Nirmatrelvir/Ritonavir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) wird in Abschnitt 4.4.1 zusammenfassend beschrieben.

Alle im vorliegenden Nutzendossier zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte sind gemäß der Begründung in Abschnitt 4.2.5.2 patientenrelevant, sie wurden mit validen Instrumenten erhoben und unter Verwendung adäquater Methoden analysiert.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse für die Studie EPIC-HR und abgeleiteter Zusatznutzen

Endpunkt	Behandlungseffekt/ Effektschätzer [95%-KI] p-Wert ^{a, b, c, d}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
<i>Gesamtmortalität</i>		
Gesamtmortalität zu Tag 28	RR: 0,04 [0,00; 0,69] 0,027	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Gesamtmortalität zu Woche 24	RR: 0,03 [0,00; 0,55] 0,017	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Morbidität		
<i>COVID-19-bedingte Aufenthalte in medizinischen Einrichtungen</i>		
COVID-19-bedingte Hospitalisierungen	Ratenverhältnis: 0,17 [0,09; 0,33] < 0,001	Beleg für erheblichen Zusatznutzen
<i>Krankheitsbedingte Symptome</i>		
<i>Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome^e (Tage)</i>		
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome	HR: 1,30 [1,16; 1,47] < 0,001	Beleg für geringen Zusatznutzen
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Myalgie	HR: 1,30 [1,16; 1,46] < 0,001	Beleg für geringen Zusatznutzen
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden	HR: 1,44 [1,23; 1,69] < 0,001	Beleg für geringen Zusatznutzen
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Schüttelfrost	HR: 1,27 [1,1107; 1,44] < 0,001	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Husten	HR: 1,27 [1,13; 1,42] < 0,001	Beleg für geringen Zusatznutzen
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Diarrhö	HR: 1,04 [0,86; 1,27] 0,671	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Behandlungseffekt/ Effektschätzer [95%-KI] p-Wert ^{a, b, c, d}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Heißes oder fiebriges Gefühl	HR: 1,33 [1,17; 1,51] < 0,001	Beleg für geringen Zusatznutzen
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Kopfschmerzen	HR: 1,25 [1,112; 1,41] < 0,001	Beleg für geringen Zusatznutzen
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Übelkeit	HR: 1,15 [0,97; 1,36] 0,111	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Verstopfte oder laufende Nase	HR: 1,32 [1,17; 1,50] < 0,001	Beleg für geringen Zusatznutzen
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Halsschmerzen	HR: 1,36 [1,19; 1,56] < 0,001	Beleg für geringen Zusatznutzen
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Erbrechen	HR: 1,12 [0,83; 1,50] 0,461	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Fatigue	HR: 1,30 [1,17; 1,46] < 0,001	Beleg für geringen Zusatznutzen
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Verlust des Geruchssinnes	HR: 1,32 [1,13; 1,53] < 0,001	Beleg für geringen Zusatznutzen
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Verlust des Geschmackssinnes	HR: 1,40 [1,20; 1,63] < 0,001	Beleg für geringen Zusatznutzen
<i>Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)</i>		
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	HR: 1,26 [1,07; 1,49] 0,007	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Myalgie (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	HR: 1,47 [1,01; 2,13] 0,045	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	<u>RR</u> : 5,33 [0,81; 35,33] 0,083	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Schüttelfrost (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	HR: 1,39 [0,84; 2,31] 0,204	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Behandlungseffekt/ Effektschätzer [95%-KI] p-Wert ^{a, b, c, d}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Husten (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	HR: 1,80 [1,08; 3,02] 0,024	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Diarrhö (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	HR: 0,70 [0,25; 1,96] 0,501	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Heißes oder fiebriges Gefühl (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	HR: 1,73 [1,04; 2,87] 0,035	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Kopfschmerzen (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	HR: 1,44 [0,98; 2,10] 0,061	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Übelkeit (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	HR: 1,02 [0,40; 2,56] 0,974	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Verstopfte oder laufende Nase (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	HR: 0,83 [0,44; 1,57] 0,570	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Halsschmerzen (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	HR: 1,75 [0,85; 3,61] 0,129	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Erbrechen (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	HR: 0,98 [0,09; 10,98] 0,983	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Fatigue (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	HR: 1,44 [1,00; 2,09] 0,052	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Verlust des Geruchssinnes (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	HR: 1,27 [1,02; 1,58] 0,031	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Verlust des Geschmackssinnes (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	HR: 1,40 [1,10; 1,79] 0,006	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
<i>Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome (Tage)</i>		
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome	HR: 1,28 [1,13; 1,46] < 0,001	Beleg für geringen Zusatznutzen
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Myalgie	HR: 1,28 [1,14; 1,44] < 0,001	Beleg für geringen Zusatznutzen

Endpunkt	Behandlungseffekt/ Effektschätzer [95%-KI] p-Wert^{a, b, c, d}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden	HR: 1,57 [1,33; 1,86] < 0,001	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Schüttelfrost	HR: 1,34 [1,18; 1,54] < 0,001	Beleg für geringen Zusatznutzen
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Husten	HR: 1,28 [1,13; 1,44] < 0,001	Beleg für geringen Zusatznutzen
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Diarrhö	HR: 1,11 [0,91; 1,37] 0,300	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Heißes oder fiebriges Gefühl	HR: 1,42 [1,247; 1,62] < 0,001	Beleg für geringen Zusatznutzen
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Kopfschmerzen	HR: 1,25 [1,105; 1,42] < 0,001	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Übelkeit	HR: 1,18 [0,99; 1,41] 0,066	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Verstopfte oder laufende Nase	HR: 1,33 [1,17; 1,51] < 0,001	Beleg für geringen Zusatznutzen
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Halsschmerzen	HR: 1,33 [1,15; 1,53] < 0,001	Beleg für geringen Zusatznutzen
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Erbrechen	HR: 1,11 [0,83; 1,48] 0,496	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Fatigue	HR: 1,30 [1,15; 1,46] < 0,001	Beleg für geringen Zusatznutzen
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Verlust des Geruchssinnes	HR: 1,35 [1,15; 1,60] < 0,001	Beleg für geringen Zusatznutzen
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Verlust des Geschmackssinnes	HR: 1,35 [1,14; 1,59] < 0,001	Beleg für geringen Zusatznutzen

Endpunkt	Behandlungseffekt/ Effektschätzer [95%-KI] p-Wert ^{a, b, c, d}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<i>Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)</i>		
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	HR: 1,45 [1,18; 1,78] < 0,001	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Myalgie (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	HR: 1,31 [0,88; 1,96] 0,184	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	RR: 4,44 [0,65; 30,44] 0,129	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Schüttelfrost (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	HR: 1,67 [0,99; 2,82] 0,055	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Husten (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	HR: 1,63 [0,92; 2,90] 0,097	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Diarrhö (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	HR: 1,64 [0,51; 5,32] 0,411	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Heißes oder fiebriges Gefühl (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	HR: 2,32 [1,37; 3,91] 0,002	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Kopfschmerzen (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	HR: 1,57 [1,04; 2,36] 0,033	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Übelkeit (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	HR: 2,05 [0,71; 5,94] 0,188	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Verstopfte oder laufende Nase (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	HR: 1,02 [0,48; 2,19] 0,953	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Halsschmerzen (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	HR: 1,54 [0,70; 3,39] 0,285	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Erbrechen (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	HR: 0,98 [0,09; 10,98] 0,983	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Behandlungseffekt/ Effektschätzer [95%-KI] p-Wert ^{a, b, c, d}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Fatigue (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	HR: 2,14 [1,37; 3,35] < 0,001	Beleg für erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Verlust des Geruchssinnes (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	HR: 1,53 [1,17; 2,01] 0,002	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Verlust des Geschmackssinnes (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	HR: 1,47 [1,09; 2,00] 0,013	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Verschlechterung des Status in einem oder mehreren Symptom(en)		
Verschlechterung des Status in einem oder mehreren Symptom(en)	RR: 1,02 [0,98; 1,07] 0,323	Zusatznutzen nicht belegt
Verschlechterung – Myalgie	RR: 0,92 [0,77; 1,09] 0,334	Zusatznutzen nicht belegt
Verschlechterung – Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden	RR: 0,77 [0,66; 0,903] 0,001	Zusatznutzen nicht belegt
Verschlechterung – Schüttelfrost	RR: 0,86 [0,70; 1,05] 0,132	Zusatznutzen nicht belegt
Verschlechterung – Husten	RR: 0,92 [0,78; 1,09] 0,318	Zusatznutzen nicht belegt
Verschlechterung – Diarrhö	RR: 1,13 [0,96; 1,33] 0,137	Zusatznutzen nicht belegt
Verschlechterung – Heißes oder fiebriges Gefühl	RR: 0,82 [0,68; 0,98] 0,032	Zusatznutzen nicht belegt
Verschlechterung – Kopfschmerzen	RR: 0,90 [0,77; 1,05] 0,168	Zusatznutzen nicht belegt
Verschlechterung – Übelkeit	RR: 0,96 [0,81; 1,13] 0,593	Zusatznutzen nicht belegt
Verschlechterung – Verstopfte oder laufende Nase	RR: 0,93 [0,79; 1,10] 0,415	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Behandlungseffekt/ Effektschätzer [95%-KI] p-Wert^{a, b, c, d}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Verschlechterung – Halsschmerzen	RR: 0,91 [0,77; 1,07] 0,258	Zusatznutzen nicht belegt
Verschlechterung – Erbrechen	RR: 0,88 [0,65; 1,19] 0,411	Zusatznutzen nicht belegt
Verschlechterung – Fatigue	RR: 0,91 [0,78; 1,07] 0,265	Zusatznutzen nicht belegt
Verschlechterung – Verlust des Geruchssinnes	RR: 0,97 [0,83; 1,14] 0,688	Zusatznutzen nicht belegt
Verschlechterung – Verlust des Geschmackssinnes	RR: 1,01 [0,86; 1,18] 0,931	Zusatznutzen nicht belegt
Auftreten schwerer Symptome		
Auftreten schwerer Symptome	RR: 1,01 [0,92; 1,11] 0,804	Zusatznutzen nicht belegt
Global Impression Questions (Symptomatik)		
Global Impression Questions (Rückkehr zum gewohnten Gesundheitszustand) – Verbesserung um 1 Punkt ausgehend von der Erhebung zu Studienbeginn	RR: 1,12 [1,03; 1,21] 0,007	Zusatznutzen nicht belegt
Global Impression Questions (COVID-19-bedingte Symptome) – Verbesserung um 1 Punkt ausgehend von der Erhebung zu Studienbeginn	RR: 1,07 [1,001; 1,14] 0,047	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) Verbesserung um ≥ 15 Punkte	RR: 1,29 [0,66; 2,53] 0,452	Zusatznutzen nicht belegt
Lebensqualität		
WPAI-COVID-19 (Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten)		
WPAI-COVID-19 (Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten) – Verbesserung um ≥ 15 Punkte	RR: 0,80 [0,43; 1,47] 0,472	Zusatznutzen nicht belegt
Global Impression Questions (Lebensqualität)		
Global Impression Questions (Rückkehr zu üblichen Aktivitäten) – Verbesserung um 1 Punkt ausgehend von der Erhebung zu Studienbeginn	RR: 1,06 [0,99; 1,15] 0,115	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Behandlungseffekt/ Effektschätzer [95%-KI] p-Wert ^{a, b, c, d}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Verträglichkeit		
Gesamtraten UE		
UE jeglichen DAIDS-Grades (ergänzend)	HR: 1,01 [0,84; 1,21] 0,953	Zusatznutzen nicht belegt
Schwere UE (DAIDS-Grad ≥ 3)	HR: 0,47 [0,33; 0,67] < 0,001	Beleg für erheblichen Zusatznutzen
SUE	HR: 0,26 [0,15; 0,44] < 0,001	Beleg für erheblichen Zusatznutzen
UE, die zum Tod führten	<u>RR</u> : 0,04 [0,00; 0,64] 0,024	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
UE, die zum Therapieabbruch führten	HR: 0,42 [0,24; 0,74] 0,003	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
UE, die temporär zum Therapieabbruch oder zu einer Reduzierung der Dosierung führten	HR: 0,77 [0,17; 3,42] 0,727	Zusatznutzen nicht belegt
UE nach SOC und PT		
SOC Erkrankungen des Nervensystems	HR: 3,04 [1,90; 4,89] < 0,001	Es wird kein Zusatznutzen abgeleitet.
PT Dysgeusie	HR: 18,65 [5,84; 59,62] < 0,001	

Endpunkt	Behandlungseffekt/ Effektschätzer [95%-KI] p-Wert ^{a, b, c, d}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	HR: 0,35 [0,22; 0,56] < 0,001	Es wird kein Zusatznutzen abgeleitet.
<p><u>Analyse der Wirksamkeitsendpunkte und der patientenberichteten Endpunkte:</u></p> <p>a: RR mit dem jeweiligen 95%-KI und zweiseitigem p-Wert wurde mithilfe eines nach Viruslast zu Baseline, Serologiestatus zu Baseline, Region sowie Behandlung oder geplante Behandlung mit bei Studienbeginn (ja, nein), Zeit zwischen Auftreten der Symptome und Gabe der ersten Dosis (≤ 3 Tage, > 3 Tage) sowie Behandlung und der Interaktion zwischen Behandlung*Kovariablen adjustierten Log-Binomial-Modell berechnet. Sobald das Modell nicht konvergierte, wurde das RR nicht adjustiert berechnet.</p> <p>b: Das Ratenverhältnis (Rate Ratio) mit dem zugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde mithilfe eines nach Viruslast zu Baseline, Serologiestatus zu Baseline, Region sowie 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) sowie Behandlung und der Interaktion zwischen Behandlung*Kovariablen adjustierten Negativ-Binomial-Modells analysiert. Das adjustierte Regressionsmodell beinhaltet den Haupteffekt der Behandlung, Stratifizierungsfaktoren sowie die logarithmierte Anzahl an Tagen der Nachbeobachtung als Offset-Variable der Patienten. Falls das adjustierte Modell nicht konvergierte, wurden nicht adjustierte Schätzer mit zugehörigem KI und p-Wert berichtet.</p> <p>c: Das HR sowie das 95%-KI und der zugehörige p-Wert wurden mithilfe eines Cox-Proportional-Hazards-Modell adjustiert nach Behandlung, Viruslast zu Baseline, Serologiestatus zu Baseline, Region sowie 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) sowie Behandlung und der Interaktion zwischen Behandlung*Kovariablen berechnet. Patienten ohne Ereignis werden bis zu Tag 28 oder bis zum letzten bekannten Lebenstag zensiert. Sollte das HR nicht berechenbar sein, wurde das nicht adjustierte RR als Effektmaß dargestellt.</p> <p><u>Analyse der Verträglichkeit:</u></p> <p>d: Das HR sowie das 95%-KI und der zugehörige p-Wert wurden mithilfe eines Cox-Proportional-Hazards-Modells ohne Adjustierung nach Kovariable berechnet. Die Analyse basiert auf UE, die am oder vor der Visite zu Tag 34 begannen. Sollte das HR nicht berechenbar sein, wurde das nicht adjustierte RR als Effektmaß dargestellt.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; EQ-5D VAS: Euro Quality of Life 5 Dimensions – visuelle Analogskala; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire</p>		

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Mortalität

Gesamtmortalität

Die Gesamtmortalität stellt aufgrund der entscheidenden Bedeutung für den Patienten und der eindeutigen Definition einen validen und patientenrelevanten Endpunkt dar. Somit ist die durch diesen Endpunkt erfasste Verlängerung des Überlebens ein wesentliches Therapieziel.

In der Studie EPIC-HR sind im Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm keine Patienten verstorben. Im Placebo-Arm sind zu Tag 28 12 Patienten (1,2 %) und zu Woche 24 15 Patienten (1,6 %) verstorben. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir für die Gesamtmortalität (Tag 28 - RR [95%-KI]: 0,04 [0,00; 0,69];

$p = 0,027$; Woche 24 - RR [95%-KI]:0,03 [0,00; 0,55]; $p = 0,017$). Es ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Nirmatrelvir/Ritonavir stellt damit eine sehr wirksame Therapiemöglichkeit dar und trägt zu einer Verlängerung des Überlebens klinisch relevant bei.

Morbidität

COVID-19-bedingte Aufenthalte in medizinischen Einrichtungen

Die Aufnahme in ein Krankenhaus erfolgt dann, wenn die Symptome von solchem Ausmaß sind, dass eine ambulante Behandlung nicht mehr ausreichend ist. Die Patienten sind durch die Hospitalisierung in ihrem Wohlbefinden deutlich eingeschränkt. Schwere Verläufe von COVID-19 müssen auf der Intensivstation behandelt werden und führen so zu starken Belastungen für die Patienten. Deswegen ist die Verringerung der COVID-19-bedingten Aufenthalte in medizinischen Einrichtungen anzustreben und für den Patienten direkt relevant.

Der Anteil an Patienten mit COVID-19-bedingten Hospitalisierungen war im Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm (10 Ereignisse) sehr viel geringer als im Placebo-Arm (61 Ereignisse). Für die Rate der COVID-19-bedingten Hospitalisierungen lag ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir (Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,17 [0,09; 0,33]; $p < 0,001$) vor. Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Die Ergebnisse zeigen den bedeutsamen Vorteil für die Patienten durch die Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir auf. Eine Vermeidung der Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 ist für Patienten von großer Relevanz, da die Patienten eine Klinikeinweisung oftmals als große Belastung erleben.

Krankheitsbedingte Symptome

Die Symptome von COVID-19 werden vom Patienten direkt wahrgenommen. Länger anhaltende Symptome oder eine Verschlechterung der Symptomatik sind demzufolge Nachteile für Patienten und somit direkt patientenrelevant.

Für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome betrug die mediane Dauer 16 Tage im Nirmatrelvir/Ritonavir- und 20 Tage im Placebo-Arm. Es ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Nirmatrelvir/Ritonavir gegenüber Placebo (HR [95%-KI]: 1,30 [1,16; 1,47]; $p < 0,001$). Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen**.

Für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) betrug die mediane Dauer 7 Tage im Nirmatrelvir/Ritonavir- und 10 Tage im Placebo-Arm. Es ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Nirmatrelvir/Ritonavir gegenüber Placebo (HR [95%-KI]: 1,26 [1,07; 1,49]; $p = 0,007$). Es ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Für den Endpunkt Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome betrug die mediane Dauer 20 Tagen für Patienten, die mit Nirmatrelvir/Ritonavir behandelt wurden. Im Placebo-Arm wurde der Median nicht erreicht. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter

Behandlungseffekt zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir (HR [95%-KI]: 1,28 [1,13; 1,46]; $p < 0,001$). Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen**.

Für den Endpunkt Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) betrug die mediane Dauer 19 Tage für Patienten, die mit Nirmatrelvir/Ritonavir behandelt wurden. Im Placebo-Arm wurde der Median nicht erreicht. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir (HR [95%-KI]: 1,45 [1,18; 1,78]; $p < 0,001$). Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Bei der Verschlechterung des Status in einem oder mehreren Symptomen lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Für das Auftreten schwerer Symptome lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm und dem Placebo-Arm vor (RR [95%KI]: 1,01 [0,92; 1,11], $p = 0,804$)

Bei der Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir ist ein deutlicher Vorteil für die Endpunkte Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome und Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome zu verzeichnen, sowohl für Symptome jeglichen Schweregrades zu Studienbeginn als auch für schwere Symptome zu Studienbeginn. Eine Verbesserung der Symptomatik bedeutet für Patienten ein gesteigertes körperliches und psychisches Wohlbefinden.

Global Impression Questions (Symptomatik)

Krankheitssymptome werden von Patienten als Beschwerden wahrgenommen und können eine erhebliche Belastung darstellen. Durch eine rasche Linderung der durch COVID-19 verursachten Symptome können Patienten zügig zum gewohnten Gesundheitszustand zurückkehren.

Für die Global Impression Question (Rückkehr zum gewohnten Gesundheitszustand) – Verbesserung um 1 Punkt ausgehend von der Erhebung zu Studienbeginn und für die Global Impression Question (COVID-19-bedingte Symptome) – Verbesserung um 1 Punkt ausgehend von der Erhebung zu Studienbeginn zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir. Aufgrund der geringfügigen Effekte wird jedoch kein Zusatznutzen abgeleitet.

Gesundheitszustand (Euro Quality of Life 5 Dimensions – visuelle Analogskala, EQ-5D VAS)

Der Fragebogen EQ-5D erfasst den aktuellen Gesundheitszustand durch eine patientenindividuelle Einschätzung und wird daher als patientenrelevant erachtet.

Für den Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Verbesserung um ≥ 15 Punkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

Lebensqualität

Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI)-COVID-19 (Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten)

COVID-19 und die damit verbundenen Krankheitssymptome und Quarantänemaßnahmen führen zu Beeinträchtigungen in der Lebensqualität und bei der Ausübung von Alltagsaktivitäten. Mittels des Fragebogens WPAI-COVID-19 wird die Bewältigung der üblichen Tätigkeiten durch den Patienten beurteilt und ist damit direkt patientenrelevant.

Für den WPAI-COVID-19 (Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten) zeigte sich für die Verbesserung um ≥ 15 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

Global Impression Questions (Lebensqualität)

Die Symptome von COVID-19 haben nachteilige Auswirkungen auf die Lebensqualität und Aktivitäten des täglichen Lebens. Die Patienten können sozial, familiär und beruflich eingeschränkt sein.

Für die Global Impression Questions (Rückkehr zu üblichen Aktivitäten) zeigte sich für die Verbesserung um 1 Punkt ausgehend von der Erhebung zu Studienbeginn kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

Insgesamt ergibt sich für die Wirksamkeitsendpunkte ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Die Erhebung von UE erlaubt die Bewertung des Toxizitätsprofils eines Arzneimittels und stellt für die Nutzen-Risiko-Abwägung eine Notwendigkeit dar. Ereignisse, die Patienten unmittelbar erleben und berichten, sind als patientenrelevant zu erachten.

Es wurden für die Gesamtrate der UE jeglichen DAIDS-Grades und für die Gesamtrate der UE, die temporär zum Therapieabbruch oder zu einer Reduzierung der Dosierung führten, jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungsarmen beobachtet. Ein Zusatznutzen ist daher für diese Endpunkte nicht belegt.

Für die Gesamtrate schwerer UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Nirmatrelvir/Ritonavir gegenüber Placebo (HR [95%-KI]: 0,47 [0,33; 0,67]; $p < 0,001$). Es ergibt sich daher ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Für die Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Nirmatrelvir/Ritonavir gegenüber Placebo (HR [95%-KI]: 0,26 [0,15; 0,44]; $p < 0,001$). Es ergibt sich daher ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Es hatte kein Patient im Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm ein UE, das zum Tod führte, während im Placebo-Arm 13 Patienten (1,3 %) aufgrund eines UE starben.

Für die Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir (HR [95%-KI]: 0,42 [0,24; 0,74]: $p = 0,003$. Es ergibt sich daher ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Insgesamt hatte die Verabreichung von Nirmatrelvir/Ritonavir bezüglich der Gesamtraten der UE keinen negativen Effekt gegenüber Placebo.

Es ergab sich für kein spezifisches UE von besonderem Interesse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen.

Zusammenfassend wird deshalb für Nirmatrelvir/Ritonavir ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für die UE abgeleitet. Die UE nach Systemorganklasse nach MedDRA (System Organ Class nach MedDRA, SOC)/ Preferred Terms nach MedDRA (PT)-Ebene werden zur Ableitung des Zusatznutzens nicht herangezogen.

Gesamtbetrachtung zum Zusatznutzen

Mit Nirmatrelvir/Ritonavir steht ein antivirales Arzneimittel zur oralen Anwendung gegen COVID-19 zur Verfügung, das sich in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Phase-II/ III-Studie als wirksam und gut verträglich erwiesen hat. Eine wirksame Behandlung in der frühen Phase von COVID-19 kann die Zeit bis zur Genesung verkürzen und das Fortschreiten der Infektion in ein schweres Erkrankungsstadium sowie Krankenhausaufenthalt und Tod verhindern. Für die Patienten im betrachteten Anwendungsgebiet, bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf besteht, ist es von besonderer Bedeutung, die klinische Progression der Erkrankung zu verhindern. Aufgrund der guten Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit hat die Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) eine starke Empfehlung für die Nutzung von Nirmatrelvir/Ritonavir für Patienten mit hohem Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf ausgesprochen. In-vitro Daten deuten darauf hin, dass Nirmatrelvir/Ritonavir eine antivirale Aktivität gegenüber der Omikron-Variante sowie weiteren Varianten des schweren akuten respiratorischen Syndroms Coronavirus Typ 2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2, SARS-CoV-2) aufweist.

Unter der Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir ergaben sich deutliche statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile gegenüber Placebo hinsichtlich des Gesamtüberlebens, der COVID-19-bedingten Hospitalisierungen und der COVID-19-bedingten medizinischen Kontakte. Hospitalisierung bedeutet, dass sich die Symptomatik erheblich verschlechtert hat, sodass eine ambulante Versorgung der Patienten nicht mehr möglich ist. Patienten nehmen die Verschlimmerung des Krankheitsverlaufs direkt wahr und sind durch den Krankenhausaufenthalt wesentlich eingeschränkt. Des Weiteren waren unter Gabe von Nirmatrelvir/Ritonavir keine Todesfälle in der Studie zu verzeichnen.

Es zeigte sich zudem ein klarer Vorteil zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir im Vergleich zu Placebo bei der Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome und bei der Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome, sowohl für Symptome jeglichen

Schweregrades zu Studienbeginn als auch für schwere Symptome zu Studienbeginn. So konnte durch die Verabreichung von Nirmatrelvir/Ritonavir die Zeit bis sich eine anhaltende Linderung bzw. ein anhaltender vollständiger Rückgang der Symptome einstellte, deutlich verkürzt werden. Dies ist direkt patientenrelevant, da hieraus für den Patienten eine schnellere Rückkehr zu Alltagsaktivitäten sowie ein verbessertes Wohlbefinden folgen.

Hinsichtlich der UE zeigten sich überwiegend Vorteile zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir bzw. keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Nirmatrelvir/Ritonavir- und Placebo-Arm. Auf diese Weise belegen die Ergebnisse ein ausgezeichnetes Verträglichkeitsprofil für den Wirkstoff Nirmatrelvir/Ritonavir.

Insgesamt ergeben sich für Nirmatrelvir/Ritonavir in der Studie EPIC-HR zahlreiche deutliche, statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile. Nirmatrelvir/Ritonavir erweist sich somit als sehr wirksam, sicher sowie verträglich und zeigt eine Überlegenheit bezüglich der patientenrelevanten Therapieziele. Damit kann mit Nirmatrelvir/Ritonavir als oral verfügbarem antiviralem Arzneimittel gegenüber Placebo das Risiko einer Hospitalisierung oder eines Todesfalls für Patienten mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf deutlich gesenkt werden. Aufgrund seines günstigen Nutzen-Risiko-Profiles stellt Nirmatrelvir/Ritonavir eine neue und sehr gute Therapieoption zur Behandlung von Patienten mit COVID-19 dar. Deswegen wird ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Nirmatrelvir/Ritonavir zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, abgeleitet.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.1 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Die Fragestellung für das vorliegende Modul 4 A ist die Bewertung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte für die Behandlung von COVID-19 mit Nirmatrelvir/Ritonavir im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe bei erwachsenen Patienten mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.

Patientenpopulation

Nirmatrelvir/Ritonavir ist indiziert zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.

Intervention

Die Intervention besteht aus der Verabreichung von Nirmatrelvir/Ritonavir. Die empfohlene Dosierung beträgt 300 mg Nirmatrelvir und 100 mg Ritonavir zur gleichzeitigen Einnahme alle 12 Stunden über einen Zeitraum von 5 Tagen entsprechend der Fachinformation [1].

Vergleichstherapie

Dem Ergebnis des Beratungsgesprächs (Vorgangsnummer 2021-B-351) [2] mit dem G-BA entsprechend, wird im vorliegenden Modul 4 A der Zusatznutzen gegenüber der folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Darunter wird jene Therapie verstanden, „die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte Behandlung [...] gewährleistet“.

Endpunkte

Unter Berücksichtigung der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit erfolgt die Ableitung des medizinischen Nutzens und die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens anhand von patientenrelevanten Endpunkten (Tabelle 4-3).

Tabelle 4-3: Übersicht der in dieser Nutzenbewertung dargestellten patientenrelevanten Endpunkte

Nutzendimension	Endpunkte
Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtmortalität
Morbidität	<ul style="list-style-type: none"> • COVID-19-bedingte Hospitalisierungen • Krankheitsbedingte Symptome • Symptomatik • Gesundheitszustand <p>Supportive Endpunkte</p>
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> • Lebensqualität
Verträglichkeit	<ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse (UE) jeglichen DAIDS-Grades <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtrate ○ Häufige UE nach SOC und PT, die bei mindestens 1 % der Patienten und mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind. • Schwere UE (DAIDS-Grad ≥ 3) <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtrate ○ Häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 1 % der Patienten und mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind. • Schwerwiegende UE (SUE) <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtrate ○ Häufige SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 1 % der Patienten und mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind.

Nutzendimension	Endpunkte
	<ul style="list-style-type: none"> • UE, die zum Therapieabbruch führten <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtrate ○ Darstellung nach SOC und PT (deskriptiv) • Spezifische UE, jeweils als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad (schwer, schwerwiegend)
AIDS: Erworbenes Immunschwächesyndrom; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; DAIDS: Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis	

Weitere Details zu den Endpunkten sowie deren Validität und Patientenrelevanz sind in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.

Studientyp

Es werden RCT eingeschlossen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien in der Nutzenbewertung

		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	Studienpopulation	Erwachsene Patienten mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.	Studienpopulation nicht dem Label entsprechend	Konsistenz mit Fachinformation

		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
2	Intervention	Therapie mit Nirmatrelvir/Ritonavir gemäß Zulassung: 300 mg Nirmatrelvir (zwei 150-mg-Tabletten) und 100 mg Ritonavir (eine 100-mg-Tablette) zur gleichzeitigen oralen Einnahme alle 12 Stunden über einen Zeitraum von 5 Tagen	Keine Therapie mit Nirmatrelvir/Ritonavir	Gegenstand der Nutzenbewertung
3	Vergleichstherapie	Therapie nach ärztlicher Maßgabe (in verblindeten Studien ggf. über die Gabe eines Placebo operationalisiert)	Keine Therapie nach ärztlicher Maßgabe	[2]
4	Endpunkte^a	Patientenrelevante Endpunkte bezüglich den Nutzendimensionen: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Verträglichkeit	Nicht patientenrelevante Endpunkte	Auswahl der Nutzendimensionen gemäß § 5 Absatz 2 Verfo Verträglichkeit zur Schadensabwägung
5	Studientyp	Randomisierte kontrollierte klinische Prüfungen	Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht interventionell sind.	Studientyp mit höchster Ergebnissicherheit
6	Studiendauer	Keine Einschränkung	Keine Einschränkung	Es wird keine Beschränkung auf Studien einer bestimmten Dauer vorgenommen.

		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
7	Publikationstyp^b	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder -Paper, Short Survey, Case Report oder unsystematische Übersichtsarbeit). Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden.	Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Methodik und Ergebnissen ist erforderlich.

a: Auf eine Aufzählung aller möglichen oder wahrscheinlich verwendeten Messinstrumente und Operationalisierungen von Endpunkten wird an dieser Stelle verzichtet. Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit werden in den Tabelle 4-20, Tabelle 4-24, Tabelle 4-31, Tabelle 4-43, Tabelle 4-49, Tabelle 4-55, Tabelle 4-61 und Tabelle 4-65 operationalisiert.

b: Studien, deren Ergebnisse auf der Website offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clincialtrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden.

COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; VerFO: Verfahrensordnung

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die

Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Es wurde eine umfassende, systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit Nirmatrelvir/Ritonavir im vorliegenden Anwendungsgebiet durchgeführt.

Die Suche nach relevanten Publikationen zu Nirmatrelvir/Ritonavir im Anwendungsgebiet „Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln“, erfolgte am 29.04.2022 in den folgenden Literaturdatenbanken:

- Excerpta Medica Database (EMBASE)

- Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials

Die Suchstrategie wurde nach Intervention und Studientypen an die technischen Vorgaben der jeweiligen Datenbank angepasst. Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf RCT wurde in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE der validierte und in den Allgemeinen Methoden des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [3] empfohlene Wong-Filter verwendet [4]. Eine zeitliche Einschränkung erfolgte nicht. Für die Identifikation der relevanten Publikationen wurden die in Abschnitt 4.2.2 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen. In die Suche wurde englisch- und deutschsprachige Literatur eingeschlossen.

Eine detaillierte Auflistung aller Suchstrategien bzw. Suchbegriffe samt Trefferzahlen findet sich in Anhang 4-A. Die Ergebnisse der Suche in den Studienregistern sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/anzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei

indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Die Suche in Studienregistern nach Studien des zu bewertenden Arzneimittels erfolgte am 12.04.2022 in folgenden Registern:

- ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov)
- International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal der WHO (<http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>)
- EU-Clinical Trials Register (EU-CTR) (<http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search>)

Die Suchstrategien wurden entsprechend den Eingabemöglichkeiten der durchsuchten Plattformen angepasst. Weitere Einschränkungen der Suche wurden nicht vorgenommen. Die Suchstrategie ist in Anhang 4-B dargestellt. Für die Identifikation der relevanten Studien wurden die in Abschnitt 4.2.2 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen. Die Ergebnisse der Suche in den Studienregistern sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

Darüber hinaus erfolgte am 13.04.2022 in folgenden Datenbanken eine Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu dem zu bewertenden Wirkstoff Nirmatrelvir:

- Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>)
- Arzneimittel-Informationssystem (AMIce, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>)

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und -ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a Sozialgesetzbuch (SGB) V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und -ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Am 13.04.2022 erfolgte eine Suche auf der Internetseite des G-BA nach dem zu bewertenden Wirkstoff Nirmatrelvir. Als Suchbegriffe wurden, sofern verfügbar, die jeweiligen Registernummern (EU-CTR-, (U. S.) National Clinical Trial [NCT]-Nummer), die interne Nummer des Studienprotokolls (z. B. C4671005) sowie weitere Studienbezeichnungen oder Studienakronyme verwendet.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Es erfolgten keine Einschränkungen hinsichtlich der Kategorien Therapiegebiet, Orphan Drug-Status und Verfahrensstand. Zudem wurde eine generelle Suche mit dem Suchbegriff Nirmatrelvir/Ritonavir über das Suchfeld der Internetseite des G-BA durchgeführt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die in der bibliografischen Literaturrecherche, der Studienregistersuche und auf der Internetseite des G-BA identifizierten Publikationen bzw. Studien wurden zunächst auf Titel-/ Abstract-Ebene anhand der in Abschnitt 4.2.2 erläuterten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-4) bewertet. Die identifizierten potenziell relevanten Publikationen wurden anschließend auf Volltext-Ebene beurteilt. Die Bewertung wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen, wobei eventuelle Abweichungen in der Bewertung bis zu einer Konsensfindung diskutiert wurden. Die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche sind mit Ausschlussgrund im Anhang 4-C dokumentiert. Ausschlossene Studien aus der Suche in Studienregistern werden mit Ausschlussgrund im Anhang 4-D dokumentiert.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
 - Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
 - zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
 - Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
 - Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
 - ergebnisgesteuerte Berichterstattung
 - sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
 - Umsetzung des ITT-Prinzips

- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Im vorliegenden Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.2 und Abschnitt 4.3.1.3.1.1 bis 4.3.1.3.1.8) werden die verwendeten Nachweise hinsichtlich ihrer Aussagekraft sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der betrachteten Endpunkte gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F untersucht. Die Bewertung von Verzerrungsaspekten erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus den Studienprotokollen und Studienberichten.

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise zum Zusatznutzen von Nirmatrelvir/Ritonavir gegenüber der zVT wird in Abschnitt 4.4.1 zusammenfassend beschrieben.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-

Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Beschreibung des Studiendesigns und der Methodik erfolgt mithilfe der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements, wozu die notwendigen Angaben in Anhang 4-E vervollständigt und in einem Flow-Chart dargestellt werden. Darüber hinaus werden wichtige Studiencharakteristika in Abschnitt 4.3.1.2 dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Gegenstand der Bewertung ist die Studie EPIC-HR.

Patientencharakteristika

Die Charakterisierung der Population wurde durch die wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien sowie durch die folgenden, zu Studienbeginn zum Zeitpunkt der Randomisierung erhobenen Patientencharakteristika/ demografischen Daten beschrieben (Tabelle 4-5):

Tabelle 4-5: Charakterisierung der Population

Patientencharakteristika	Statistische Maße und Strata
Demografische Charakteristika	
Geschlecht	n (%) Männlich Weiblich
Alter (Jahre)	< 18 18-44 45-59 60-64 65-74 ≥ 75 MW (SD) Median (Spanne)
Region	n (%) USA Europa Indien Rest der Welt
Abstammung	n (%) Kaukasisch Afroamerikanisch Asiatisch Amerikanischer Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas Hawaiianischer oder pazifischer Ureinwohner Verschiedene Abstammung Andere Nicht berichtet Unbekannt

Patientencharakteristika	Statistische Maße und Strata
Ethnie	n (%) Hispanisch/ Latino Nicht Hispanisch/ Latino Nicht berichtet Unbekannt
BMI (kg/ m ²)	< 25 25-< 30 30-< 35 35-< 40 ≥ 40 MW (SD) Median (Spanne)
Krankheitsspezifische Charakteristika	
Dauer seit der Erstdiagnose (in Tagen)	≤ 3 Tage > 3 Tage MW (SD) Median (Spanne)
Dauer seit Auftreten der ersten Symptome (in Tagen)	≤ 3 Tage > 3 Tage MW (SD) Median (Spanne)
Anzahl der Risikofaktoren von Interesse	n (%) 0 1 2 3 4 > 4
Komorbiditäten	n (%) Rauchen Diabetes mellitus Immunsuppressive Erkrankung oder immunsuppressive Therapie Chronische Lungenerkrankung Bluthochdruck Kardiovaskuläre Erkrankungen Chronische Nierenerkrankung HIV-Infektion Sichelzellanämie Neuronale Entwicklungsstörung Krebserkrankung Medizintechnologische Abhängigkeit

Patientencharakteristika	Statistische Maße und Strata
COVID-19 mAb-Behandlung	n (%) Behandlung erhalten Behandlung nicht erhalten
Serologischer Status	n (%) Negativ Positiv Unbekannt
Viruslast (Log ₁₀ Kopien/mL)	0 < 2,7 < 4 ≥ 4 ≥ 5 ≥ 6 < 7 ≥ 7 ≥ 8 ≥ 9 ≥ 10 MW (SD) Median (Spanne)
BMI: Body Mass Index; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; mAb: Monoklonaler Antikörper; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; SD: Standardabweichung	

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Ableitung des medizinischen Nutzens und Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens wurden gemäß § 3 Absatz 1 und 2, 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA Ergebnisse bezüglich patientenrelevanter Endpunkte in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit herangezogen.

Die dazu operationalisierten patientenrelevanten Endpunkte sind in Tabelle 4-6 dargestellt. Die Argumentation zur Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung dieser Endpunkte im Anwendungsgebiet erfolgt im Anschluss.

Tabelle 4-6: Nutzendimensionen und patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Nirmatrelvir/Ritonavir

Nutzendimension	Patientenrelevante Endpunkte
Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> Gesamt mortalität
Morbidität	<ul style="list-style-type: none"> COVID-19-bedingte Aufenthalte in medizinischen Einrichtungen (COVID-19-bedingte Hospitalisierungen)

Nutzendimension	Patientenrelevante Endpunkte
	<ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsbedingte Symptome (Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome, anhaltender vollständiger Rückgang der Symptome, Verschlechterung des Status in einem oder mehreren Symptom(en), Auftreten schwerer Symptome) • Symptomatik (Global Impression Questions) • Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) Supportive Endpunkte: • COVID-19-bedingte medizinische Kontakte (inklusive Hospitalisierungen) • Aufenthalt auf der Intensivstation • Anzahl der Tage auf der Intensivstation • Periphere Sauerstoffsättigung im Ruhezustand • Viruslast • Langzeit-COVID-19-bedingte Symptome
Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> • Lebensqualität (Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten (WPAI-COVID-19), Global Impression Questions)
Verträglichkeit	<ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse (UE) jeglichen DAIDS-Grades <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtrate ○ Häufige UE nach SOC und PT, die bei mindestens 1 % der Patienten und mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind. • Schwere UE (DAIDS-Grad ≥ 3) <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtrate ○ Häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 1 % der Patienten und mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind. • Schwerwiegende UE (SUE) <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtrate ○ Häufige SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 1 % der Patienten und mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind. • UE, die zum Therapieabbruch führten <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtrate ○ Darstellung nach SOC und PT (deskriptiv) • Spezifische UE, jeweils als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad (schwer, schwerwiegend)
<p>AIDS: Erworbenes Immunschwächesyndrom; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; DAIDS: Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events; EQ-5D VAS: Euro Quality of Life 5 Dimensions – visuelle Analogskala; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire</p>	

Patientenrelevanz der Endpunkte

Zur Ableitung des medizinischen Nutzens und Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens wurden gemäß § 3 Absatz 1 und 2, 5. Kapitel der Verfo des G-BA Ergebnisse bezüglich patientenrelevanter Endpunkte in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit herangezogen.

Die dazu operationalisierten patientenrelevanten Endpunkte sind in Tabelle 4-6 dargestellt. Die Argumentation zur Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung dieser Endpunkte im Anwendungsgebiet erfolgt im Anschluss.

Mortalität

Gesamtmortalität

Operationalisierung

Die Gesamtmortalität ist definiert als die Anzahl an Patienten, welche innerhalb der ersten 28 Tage nach Einnahme der Studienmedikation sowie im Rahmen des Langzeit-Follow-Up zu Woche 24 verstorben sind (unabhängig von der zugrunde liegenden Todesursache).

Validität

Die Validität des Endpunktes Gesamtmortalität ist durch die eindeutige und objektive Definition gegeben. Das dem Endpunkt zugrunde liegende Ereignis ist eindeutig feststellbar und nicht durch die Interpretation eines Endpunkterhebers subjektiv beeinflussbar.

Patientenrelevanz

Die Gesamtmortalität zählt zu den harten Endpunkten und kann aufgrund seiner grundlegenden Bedeutung für den Patienten und objektiven Definition unbestritten als patientenrelevant angesehen werden. Die durch diesen Endpunkt erfasste Verlängerung des Überlebens stellt in der Regel, auch nach den Vorgaben des G-BA und des IQWiG, ein herausragendes Therapieziel dar [3, 5].

Morbidität

COVID-19-bedingte Aufenthalte in medizinischen Einrichtungen

Operationalisierung

COVID-19-bedingte Hospitalisierungen sind definiert als Aufenthalt von > 24 h mit akuter Versorgung in einem Krankenhaus oder einer ähnlichen Versorgungseinrichtung einschließlich Notaufnahme oder einer temporären Einrichtung zur medizinischen Behandlung von schwerem COVID-19. Dazu gehören auch spezialisierte medizinische Stationen in Pflegeheimen oder betreutes Wohnen.

Validität

Hospitalisierungen und andere medizinische Kontakte können in klinischen Studien eindeutig dokumentiert werden und sind daher objektiv erfassbar und auswertbar. Sie stellen daher valide Endpunkte dar. Das Gleiche gilt für die Anzahl und die Dauer von Aufenthalten auf einer Intensivstation.

Patientenrelevanz

Die Hospitalisierung von Patienten, die an COVID-19 erkranken, wird in der Studie EPIC-HR als Bestandteil des kombinierten primären Endpunkts dargestellt und dementsprechend als patientenrelevant eingestuft. In den Allgemeinen Methoden des IQWiG ist als patientenrelevant

definiert, wie ein Patient fühlt und demnach, wie gut Funktionen und Aktivitäten wahrgenommen werden können [3]. Eine Hospitalisierung schränkt den Patienten in seinen freien Handlungen ein und mindert sein Wohlbefinden. Des Weiteren erfolgt eine stationäre Aufnahme des Patienten nur in solchen Fällen, in denen die Krankheitssymptome solch ein Ausmaß angenommen haben, dass eine ambulante Behandlung keine ausreichende Versorgung mehr leisten kann [6]. Demnach ist die Reduktion der notwendigen Hospitalisierungen von COVID-19-Patienten ein erstrebenswertes Ziel [6].

Besonders belastend und traumatisierend sind für die Patienten Aufenthalte auf der Intensivstation. Diese können ein über Jahre anhaltendes Post-Intensive-Care-Syndrom (PICS) zur Folge haben [7]. Dieses beinhaltet sowohl kognitive Einschränkungen [7, 8] als auch Muskelschwäche und psychiatrische Erkrankungen wie Erinnerungslücken, Wahnvorstellungen und Depressionen [9, 10]. Auch posttraumatische Belastungsstörungen und Angststörungen [10-12] sowie chronische Schmerzen [13] können zu den Langzeitfolgen eines Aufenthalts auf der Intensivstation gehören. Das Risiko für PICS ist bei Patienten mit COVID-19 erhöht [14] und umfasst bei diesen auch Lungenprobleme, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und endokrine sowie Stoffwechselstörungen wie z. B. das Neuauftreten von Diabetes [15]. Auch Schwächezustände, Gelenksteifigkeit und -schmerzen sowie Muskelschwäche und Muskelschmerzen treten auf [16]. Sowohl die Aufenthalte auf der Intensivstation als auch die Anzahl der dort verbrachten Tage sind daher in hohem Maße patientenrelevant.

Krankheitsbedingte Symptome

Operationalisierung

Die patientenberichtete Symptomatik wird von den Patienten täglich selbst anhand eines digitalen Patiententagebuchs erhoben. Die über die letzten 24 Stunden geschätzten Schweregrade der jeweiligen Krankheitssymptome werden eingetragen. Die Patienten sind angehalten, die Eintragungen täglich zur etwa gleichen Zeit vorzunehmen und sie erhalten tägliche Erinnerungsbenachrichtigungen. Das Zeitfenster für die täglichen Eintragungen ist auf 24 Stunden begrenzt.

Die Einstufung des Schweregrades erfolgt für die meisten Symptome auf einer 4-Punkte-Likert-Skala, in der der Wert 0 keinem Auftreten des entsprechenden Symptoms entspricht. Die Werte 1, 2 und 3 kennzeichnen jeweils einen milden, mittelschweren oder schweren Schweregrad des jeweiligen Symptoms. Folgende COVID-19-Symptome fließen in die Erhebung der patientenberichteten Symptomatik ein:

- Myalgie
- Kurzatmigkeit bzw. Schwierigkeiten beim Atmen
- Schüttelfrost
- Husten

- Diarrhö
- Heißes oder fiebriges Gefühl (subjektive Wahrnehmung von Fieber)
- Kopfschmerzen
- Übelkeit
- Verstopfte Nase oder laufende Nase
- Halsschmerzen
- Erbrechen
- Fatigue
- Verlust des Geruchssinnes
- Verlust des Geschmackssinnes

Die anhaltende Linderung aller krankheitsbedingten COVID-19-Symptome war definiert als das Ereignis, das am ersten von vier aufeinanderfolgenden Tagen auftrat, an denen alle Symptome, die bei Eintritt in die Studie als mittelschwer oder schwer eingestuft wurden, als leicht oder nicht vorhanden eingestuft wurden und alle Symptome, die bei Eintritt in die Studie als leicht oder nicht vorhanden eingestuft wurden, als nicht vorhanden eingestuft werden. Der erste Tag des Zeitraums der vier aufeinanderfolgenden Tage gilt als Zeitpunkt des Ereignisses.

Anhaltender vollständiger Rückgang der Symptome war definiert als das nicht Vorhandensein aller krankheitsbedingten COVID-19-Symptome an vier aufeinanderfolgenden Tagen. Der erste Tag des Zeitraums der vier aufeinanderfolgenden Tage gilt als Zeitpunkt des Ereignisses.

Es wurden die Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome und die Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome einerseits unabhängig vom Schweregrad und andererseits ausschließlich für die als schwer berichteten Symptome, wiederum jeweils in der Gesamtschau als auch für die Einzelsymptome dargestellt. Zudem wurden die Verschlechterung der Symptome in der Gesamtschau als auch der Einzelsymptome sowie das Auftreten schwerer Symptome dargestellt. Da die im statistischen Analyseplan (SAP) geplanten Analysen lediglich 11 der 14 täglich erhobenen Symptome berücksichtigen, wurden Analysen dargestellt, die alle 14 Symptome (inklusive der Symptome Fatigue, Verlust des Geruchssinnes und Verlust des Geschmackssinnes) berücksichtigen. Die im SAP präspezifizierten Analysen (11 Symptome) wurden im Anhang 4-G dargestellt. Ergänzend wurden Mixed effect Model Repeat Measurement (MMRM)-Analysen und Verlaufsgrafiken präsentiert.

Validität

Die erhobenen COVID-19-bedingten Symptome entsprechen genau den Empfehlungen der Food and Drug Administration (FDA) zur Erfassung und Auswertung von COVID-19-Symptomen in klinischen Studien im ambulanten Bereich [17]. Der Schweregrad der Symptome wird vom Patienten direkt und ohne Interpretation durch den Prüfarzt berichtet und gibt somit unmittelbar die vom Patienten wahrgenommenen Beschwerden wieder.

Die Verwendung eines elektronischen Patiententagebuchs wurde bereits in einem früheren Bewertungsverfahren vom G-BA nicht beanstandet [18, 19].

Patientenrelevanz

In den Allgemeinen Methoden des IQWiG ist als patientenrelevant definiert, wie sich ein Patient fühlt und demnach, wie gut Funktionen und Aktivitäten wahrgenommen werden können [3]. Alle betrachteten Symptome von COVID-19 werden vom Patienten direkt wahrgenommen und beeinträchtigen sein Wohlbefinden. Das Ausmaß der Beeinträchtigung hängt vom Schweregrad der Symptome ab, daher sind die Zeit bis zur anhaltenden Linderung dieser Symptome und der Anteil der Patienten mit schweren Symptomen direkt patientenrelevant. Auch die Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome ist direkt patientenrelevant, da dieser das Ende der von dem jeweiligen Symptom verursachten Beeinträchtigungen des Wohlbefindens des Patienten zur Folge hat. Wenn sich die Symptome verschlechtern, vergrößern sich diese Beeinträchtigungen. Daher ist die Verschlechterung der Symptomatik ebenfalls direkt patientenrelevant.

Global Impression Questions (Symptomatik)

Operationalisierung

Bei den Global Impression Questions handelt es sich um drei Fragen, die im Rahmen der patientenberichteten Befragung erhoben wurden und die eine umfassende Einschätzung der Symptomatik und patientenberichteten Lebensqualität ermöglichen sollen. Im Rahmen der patientenberichteten Symptomatik wurden die folgenden Fragen betrachtet:

- Rückkehr zum gewohnten Gesundheitszustand
- COVID-19-bedingte Symptome

Es werden die Verbesserung um 1 Punkt ausgehend von der Erhebung zu Studienbeginn sowie ergänzend MMRM-Analysen und Verlaufsgrafiken dargestellt.

Validität

Die FDA spricht Empfehlungen zur Erfassung und Auswertung von COVID-19-bedingten Symptomen in klinischen Studien aus, die zur Beurteilung von Medikamenten gegen COVID-19 bei Patienten in der ambulanten Versorgung dokumentiert werden [17]. Darunter benennt die FDA den Einsatz von patientenberichteten Endpunkten, um COVID-19-bedingte Zeichen/ Symptome aus Patientensicht zu dokumentieren. Bei den Global Impression Questions (Symptomatik) wird die Einschätzung der Patienten zu folgenden Punkten abgefragt:

- Rückkehr zum gewohnten Gesundheitszustand
- COVID-19-bedingte Symptome

Basierend u. a. auf diesen Empfehlungen der FDA zu patientenberichteten Ergebnissen wurde ein Fragebogen mit 23 Punkten (Symptoms Evolution of COVID-19; SE-C19) entwickelt und validiert, um Symptome in COVID-19-infizierten und ambulant behandelten Personen zu bewerten. Die Studie unterstützt die inhaltliche Validität des SE-C19-Fragebogens für seinen Einsatz bei klinischen Studien [20].

Patientenrelevanz

Krankheitssymptome werden vom Patienten als Beschwerden wahrgenommen. Charakteristische Symptome von COVID-19 können Husten, Fieber sowie Geruchs- und Geschmacksstörungen sein [21] und eine erhebliche Belastung für den Patienten darstellen. Auch milde Verläufe können zu längerfristigen Folgen für die körperliche und mentale Gesundheit führen [22]. Für manche Personen, die COVID-19 durchgemacht haben, hat sich auch nach mehreren Monaten keine vollständige Genesung eingestellt. Vor allem systemische und neurologische/ kognitive Symptome können andauern und belasten die Patienten weiterhin erheblich [23].

Patienten mit einem milden oder mittelschweren COVID-19-Verlauf können zur Genesung im häuslichen Umfeld verbleiben; eine Behandlung zur Linderung der Symptome mit schmerzstillenden und fiebersenkenden Medikamenten ist für diese Personen vorgesehen [24-26].

Durch eine rasche Linderung der durch COVID-19 auftretenden Symptome werden die Beschwerden für den Patienten abnehmen. Deswegen sind die Global Impression Questions (Symptomatik) als patientenrelevant zu erachten.

Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS

Operationalisierung

Der EQ-5D-Fragebogen ist ein von der internationalen Forschungsgruppe EuroQoL zur Unterstützung anderer gesundheitsbezogener Erhebungen entwickeltes generisches Instrument. Der Fragebogen besteht aus zwei Komponenten: Der erste Teil dient der Kategorisierung der gesundheitlichen Einschränkungen der Patienten in fünf verschiedenen Dimensionen (Mobilität, Selbstversorgung, allgemeine Tätigkeiten, Schmerz/ körperliche Beschwerden und Angst/ Niedergeschlagenheit); der zweite Teil des Fragebogens besteht aus einer visuellen Analogskala (VAS), auf der die Patienten ihren Gesundheitszustand im Wertebereich von 0 (schlechtester denkbare Gesundheitszustand) bis 100 (bester denkbare Gesundheitszustand) einschätzen [6, 27, 28].

Es wurden die Veränderung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG [3] sowie ergänzend MMRM-Analysen und Verlaufsgrafiken dargestellt.

Validität

Der EQ-5D ist ein validiertes und weit verbreitetes Messinstrument zur Erhebung des Gesundheitszustandes [6]. Als generisches Instrument ist der EQ-5D nicht speziell für COVID-19-Patienten validiert; vielmehr kann er im Rahmen von Untersuchungen unabhängig von der vorliegenden Erkrankung als standardisiertes Instrument betrachtet werden. In dem vorliegenden Nutzendossier werden ausschließlich die Resultate der EQ-5D VAS zur Bewertung des Gesundheitszustandes bzw. der Änderung des Gesundheitszustandes der behandelten Patienten dargestellt. In der Vergangenheit wurde die EQ-5D VAS als Bewertungsmethode zur Messung des Gesundheitszustandes vom G-BA akzeptiert [6, 29]. In der Literatur wird für die EQ-5D VAS eine Minimal Important Difference (MID) von 7 und 10 Punkten berichtet. Beide MID wurden in vergangenen Verfahren vom G-BA als geeignet betrachtet, um eine Ableitung des Zusatznutzens zu ermöglichen [6].

Patientenrelevanz

Die Linderung COVID-19-assoziiierter Symptome sowie die Verhinderung eines schweren Krankheitsverlaufs sind wichtige Therapieziele bei der Behandlung von an COVID-19 erkrankten Personen. Die VAS des EQ-5D erlaubt eine Bewertung des aktuellen Gesundheitszustandes durch den Patienten und spiegelt damit den von dem Patienten direkt wahrgenommenen Gesundheitszustand wider. Deswegen wird der Endpunkt EQ-5D VAS als patientenrelevant erachtet.

Lebensqualität

WPAI-COVID-19 (Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten)

Operationalisierung

Bei dem WPAI handelt es sich um ein bewährtes Instrument zur Messung der Arbeitsproduktivität und Aktivität von Patienten [30-32]. Mittels des krankheitsspezifischen Fragebogens WPAI-COVID-19 können die Auswirkungen von COVID-19 auf die Fähigkeit der Patienten zu arbeiten und ihre Alltagsaktivitäten zu bewältigen, beurteilt werden.

Der WPAI-COVID-19 besteht aus 6 Fragen, die sich auf die Einschätzung zur Arbeitsproduktivität beziehen. Für die Nutzenbewertung sind die Fragen zu Absentismus und Präsentismus nicht relevant. Die Frage 6 des WPAI zur Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten ist hingegen patientenrelevant [2]. Frage 6 lautet wie folgt:

6 = Grad der gesundheitlich beeinträchtigten Produktivität bei regelmäßigen unbezahlten Aktivitäten.

Im Folgenden wurden die Ergebnisse zu Frage 6 (Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten) dargestellt. Es werden die Verbesserung um ≥ 15 Punkte gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG [3] sowie ergänzend MMRM-Analysen und Verlaufsgrafiken dargestellt.

Validität

Bei dem WPAI-Fragebogen handelt es sich um ein validiertes und zuverlässiges Messinstrument zur Erfassung der Arbeitsproduktivität und der Beeinträchtigung der Aktivität innerhalb der letzten sieben Tage basierend auf allgemeinen (Work Productivity and Activity Impairment-General Health, WPAI:GH) oder spezifischen Gesundheitsproblemen (Work Productivity and Activity Impairment-Specific Health Problem, WPAI:SHP) [30-32]. Die Anpassung des WPAI an eine bestimmte Erkrankung oder ein Gesundheitsproblem ist möglich [30]. Der WPAI:GH wurde für die Studie EPIC-HR adaptiert (WPAI-COVID-19), um Veränderungen in der Arbeitsproduktivität zu bewerten.

Patientenrelevanz

Die mit COVID-19 verbundenen Krankheitssymptome und Quarantänemaßnahmen führen zu Beeinträchtigungen in der Lebensqualität und bei üblichen Tätigkeiten [33]. Soziale und familiäre Einschränkungen können für Patienten die Folge sein [34]. Anhand der Frage 6 des COVID-19-spezifischen WPAI-Fragebogens können die Auswirkungen der Krankheitszeichen und Quarantänepflicht auf die Bewältigung von Alltagsaktivitäten beurteilt werden. Daher wird der Endpunkt Frage 6 des WPAI-COVID-19 als patientenrelevant im Rahmen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität angesehen.

Global Impression Questions (Lebensqualität)

Operationalisierung

Bei den Global Impression Questions handelt es sich um drei Fragen, die im Rahmen der patientenberichteten Befragung erhoben werden und eine globale Einschätzung der Symptomatik und patientenberichteten Lebensqualität ermöglichen sollen. Im Rahmen der patientenberichteten Lebensqualität wird die folgende Frage betrachtet:

- Rückkehr zu üblichen Aktivitäten

Es wurden die Verbesserung um 1 Punkt ausgehend von der Erhebung zu Studienbeginn sowie ergänzend MMRM-Analysen und Verlaufsgrafiken dargestellt.

Validität

Die FDA spricht Empfehlungen zur Erfassung und Auswertung von COVID-19-bedingten Symptomen in klinischen Studien aus, die zur Beurteilung von Medikamenten gegen COVID-19 bei Patienten im ambulanten Setting durchgeführt werden [17]. Darunter benennt die FDA den Einsatz von patientenberichteten Endpunkten, um COVID-19-bedingte Zeichen/ Symptome aus Patientensicht zu dokumentieren. Bei den Global Impression Questions (Lebensqualität) wird die Einschätzung der Patienten zu folgendem Punkt abgefragt:

- Rückkehr zu üblichen Aktivitäten

Patientenrelevanz

Der Verlauf bei COVID-19 ist variabel und Betroffene leiden unter körperlichen, kognitiven und psychischen Folgen. Die Symptome beeinflussen kurz- oder langfristig die Aktivitäten des täglichen Lebens sowie die Arbeitsfähigkeit [35].

Ambulant behandelte COVID-19-Patienten mit milden oder moderaten Symptomen spüren Beeinträchtigungen in der Lebensqualität und Alltagsaktivitäten [33]. Soziale, familiäre und berufliche Einschränkungen können die Folge sein [34]. Von COVID-19 genesene Personen berichten von einer schlechten mentalen Gesundheit, einer verminderten Lebensqualität sowie klinischen Anzeichen einer Depression oder Angststörung [36]. Erfahrungen lassen vermuten, dass zumindest ein Teil der Menschen mit einem leichten COVID-19-Verlauf eine verlängerte Erholungszeit benötigt, insbesondere zur Ausübung sportlicher Aktivitäten [37]. Für nicht-hospitalisierte Patienten mit einem leichten Krankheitsverlauf kann eine Rehabilitationsmaßnahme durchgeführt werden, wenn Beschwerden wie Kurzatmigkeit, Erschöpfung oder eingeschränkte Belastbarkeit fortbestehen, um die Rückkehr in den häuslichen und beruflichen Alltag zu ermöglichen [34].

Wenn sich die durch COVID-19 hervorgerufenen Symptome rasch verbessern, lassen die Beeinträchtigungen für den Patienten nach. Da die Rückkehr in den Alltag das Ende der Beeinträchtigungen durch die Symptome bedeutet, ist die Rückkehr zu Alltagsaktivitäten patientenrelevant.

Verträglichkeit

Im Rahmen der Zulassung eines Arzneimittels muss dessen Unbedenklichkeit und Verträglichkeit anhand der Dokumentation von unerwünschten Ereignissen (UE) nachgewiesen werden.

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Der Begriff Nebenwirkung bezeichnet gemäß § 4 Absatz 13 des Arzneimittelgesetzes (AMG) eine zusätzliche, schädliche und unbeabsichtigte Reaktion auf den Wirkstoff neben der intendierten Hauptwirkung. Dagegen versteht man unter dem Begriff UE jegliche unerwünschte Reaktionen bzw. unerwünschte Effekte, die innerhalb einer interventionellen Studie auftreten, auch unabhängig vom untersuchten Arzneimittel.

Operationalisierung

Die Erhebung der UE erfolgte ab Behandlungsbeginn bis zur Visite an Tag 34 (Safety Follow-up).

Zur Evaluierung der für die Bewertung relevanten Aspekte werden die folgenden Endpunkte dargestellt:

- UE jeglichen DAIDS-Grades
- Leichte bis moderate UE
- Schwere UE (DAIDS-Grad ≥ 3)

- Schwerwiegende UE (SUE)
- UE, die zum Therapieabbruch führten
- Spezifische UE

Ereignisse, die zweifelsfrei dem Fortschreiten der Grunderkrankung zugeordnet werden können, bleiben in den Analysen der UE unberücksichtigt.

UE, die an Tag 35 oder später auftraten, wurden rein deskriptiv dargestellt und in Anhang 4-G abgelegt.

Validität

Die Erfassung des Verträglichkeitsprofils ist bei interventionellen, klinischen Prüfungen zwingend erforderlich und wird nach verbindlichen internationalen Standards (gute klinische Praxis [Good Clinical Practice, GCP], International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use [ICH] E6) berichtet [38]. Hierfür werden alle vom Patienten spontan berichteten UE in freier Textform („verbatim“) erfasst. Anschließend gewährleistet eine Kodierung in einheitlichem und international verbindlichem Vokabular (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) die wissenschaftliche Auswertung. Die UE in der Studie EPIC-HR wurden standardmäßig und gemäß GCP erhoben und gemäß MedDRA Version 24.0 kodiert.

Patientenrelevanz

Ein Wirkstoff kann im Rahmen einer Therapie neben der erwünschten Wirkung auf die behandelte Erkrankung auch unerwünschte Wirkungen hervorrufen, die die Patienten neben der eigentlichen Erkrankung zusätzlich physisch und psychisch belasten können und die der Patient unmittelbar erlebt und berichtet. Dies kann u. a. zu einer reduzierten Therapieadhärenz führen. Eine detaillierte Erfassung der UE erlaubt die Erstellung des Toxizitätsprofils einer Medikation und ist daher für eine Nutzen-Risiko-Abwägung unerlässlich. Der Nachweis der Verringerung von Nebenwirkungen zählt zu den Aspekten einer Verbesserung der therapiebedingten Morbidität sowie der Lebensqualität und ist ein durch das IQWiG anerkannter patientenrelevanter Endpunkt [3]. Die Patientenrelevanz ist als allgemein anerkannt in der Nutzenbewertung zu betrachten. Die VerFO des G-BA § 3 Absatz 1, 5. Kapitel nennt explizit die Verringerung der Nebenwirkungen als patientenrelevanten Effekt [5].

Statistische Auswertung

Analysezeitpunkte

Es wurde eine formale Interimsanalyse zur Wirksamkeit und Futilität (mit der Möglichkeit einer erneuten Schätzung des Stichprobenumfangs) durchgeführt, nachdem etwa 45 % der Probanden der modifizierten Intention-to-Treat (Modified Intention-to-Treat, mITT)-Analysepopulation die Visite zu Tag 28 absolviert haben.

Im Anschluss an die geplante Interimsanalyse wurden zwei Analysen zur Berichterstattung über die Ergebnisse der Studie geplant. Die geplante finale Auswertung des primären Endpunktes und aller weiteren Endpunkte wurde durchgeführt, nachdem alle eingeschlossenen Patienten die Visite zu Tag 34 abgeschlossen haben. Zusätzlich wurde für alle Patienten im Rahmen eines Langzeit-Follow-Up-Telemedizin-Interviews zu Woche 12 und Woche 24 eine weitere Analyse zur Erfassung aller Langzeit-COVID-19-bedingten Symptome sowie zur Gesamtmortalität durchgeführt.

Analysepopulationen

Robert Koch-Institut (RKI) modifizierte Intention-to-Treat-Population 2 (RKI-mITT2)

Die RKI modifizierte Intention-to-Treat-Population 2 umfasst alle Patienten, die dem Nirmatrelvir/Ritonavir- oder dem Placebo-Arm zufällig („randomisiert“) zugewiesen wurden. Die Patienten mussten mindestens eine Dosis der entsprechenden Medikation erhalten haben und gemäß Robert Koch-Institut (RKI) mindestens einen Risikofaktor für einen schweren COVID-19-Verlauf aufwiesen. Der Unterschied zwischen der RKI-mITT2-Population und der im SAP prädefinierten mITT2-Population liegt darin, dass für die mITT2-Population auch Patienten eingeschlossen wurden, die als einzigen Risikofaktor für einen schweren COVID-19-Verlauf einen Body Mass Index (BMI) ≥ 25 und < 30 aufwiesen. Dieser BMI-Bereich wird vom RKI nicht als Risikofaktor für einen schweren Krankheitsverlauf angesehen, weshalb eine gemäß den Risikofaktoren des RKI konforme Teilpopulation (RKI-mITT2) gebildet und für die Berechnung der dargestellten Analysen verwendet wurde.

RKI Safety-Population

In der RKI-Safety-Population wurden alle Patienten eingeschlossen, die mindestens eine Dosis Nirmatrelvir/Ritonavir oder Placebo erhalten haben und gemäß RKI mindestens einen Risikofaktor für einen schweren COVID-19-Verlauf aufwiesen. Die Patienten wurden entsprechend ihrer erhaltenen Medikation ausgewertet. Randomisierte Patienten, die keine Medikation erhalten haben, wurden ausgeschlossen. Da die Patienten der RKI-Safety-Population den Patienten der RKI-mITT2-Population entsprachen, wird im Folgenden auch bei den Sicherheitsendpunkten von der RKI-mITT2-Population gesprochen.

Auswertung der Endpunkte

Die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte und Verträglichkeit erfolgte in der Studie EPIC-HR gemäß SAP basierend auf der RKI-mITT2-Population. Die Analysen der patientenberichteten Endpunkte (Morbidity und gesundheitsbezogene Lebensqualität) wurden ebenfalls auf Basis der RKI-mITT2-Population durchgeführt.

Im Ergebnisteil des vorliegenden Moduls 4 wurden die in Tabelle 4-7 angegebenen Analysen für die patientenrelevanten Endpunkte dargestellt:

Tabelle 4-7: Übersicht der Analysen für die betrachteten patientenrelevanten Endpunkte

Endpunkt	Binär	Verlaufs- beobachtungen	Ereigniszeiten	Zählzeiten	Deskriptiv
Gesamtmortalität	•	-	-	-	-
COVID-19-bedingte Hospitalisierungen	-	-	-	•	-
COVID-19-bedingte medizinische Kontakte (inklusive Hospitalisierungen)	-	-	-	•	-
Aufenthalt auf der Intensivstation	•	-	-	-	-
Anzahl der Tage auf der Intensivstation	-	-	-	•	-
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome	-	-	•	-	-
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome	-	-	•	-	-
Verschlechterung des Status in einem oder mehreren Symptom(en)	•	•	-	-	-
Schwere Symptome (Gesamtrate)	•	•	-	-	-
Global Impression Questions (Symptomatik)	•	•	-	-	-
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	•	•	-	-	-

WPAI-COVID-19 (Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten)	•	-	-	-	-
Global Impression Questions (Lebensqualität)	•	•	-	-	-
UE ^a	-	-	•	-	•
a: UE, die zum Therapieabbruch führten, werden rein deskriptiv dargestellt. UE, die an Tag 35 oder später auftraten, wurden rein deskriptiv dargestellt und in Anhang 4-G abgelegt. COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; EQ-5D VAS: Euro Quality of Life 5 Dimensions – visuelle Analogskala; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment; UE: Unerwünschtes Ereignis					

Binäre Endpunkte

Für die Endpunkte Gesamtmortalität, Aufenthalt auf der Intensivstation, Verschlechterung des Status in einem oder mehreren Symptom(en), Schwere Symptome (Gesamtrate), Verschlechterung der Symptomatik gemessen am Global Impression Questions Fragebogen (Symptomatik und Lebensqualität) und der EQ-5D VAS sowie Verschlechterung der Lebensqualität gemessen am WPAI-COVID-19 (Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten) und dem Global Impressions Questions-Fragebogen wurden tabellarisch die Anzahl der Studienteilnehmer, die in die Analyse eingegangen sind, sowie die Anzahl und den Anteil der Studienteilnehmer mit mindestens einem Ereignis pro Behandlungsgruppe angegeben. Der Behandlungseffekt wurde durch das RR mit jeweiligem 95%-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 (OR) sowie die adjustierte Risikodifferenz (RD) mit dem jeweiligen 95%-KI und zweiseitigem p-Wert dargestellt. Falls ein adjustiertes Modell nicht konvergierte, wurden nicht adjustierte Schätzer mit zugehörigem KI und p-Wert berichtet.

Ereigniszeit-Endpunkte

Für die Endpunkte Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome, Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome sowie alle Endpunkte zur Verträglichkeit (ausgenommen UE, die zum Behandlungsabbruch führten) wurden tabellarisch die Anzahl der Studienteilnehmer unter Risiko, die Anzahl und der Anteil der Studienteilnehmer mit mindestens einem Ereignis sowie die mediane Zeit bis zum Ereignis pro Behandlungsgruppe angegeben (Ereigniszeit-Analyse). Der Behandlungseffekt wurde berechnet als HR mit 95%-KI und p-Wert anhand 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, Zeit zwischen Auftreten der Symptome und Gabe der ersten Dosis sowie Behandlung und die Interaktion zwischen Behandlung*Kovariablen. Für die Analysen zur Verträglichkeit wurden nicht adjustierte Schätzer mit zugehörigem KI und p-Wert berichtet. Falls ein adjustiertes Modell nicht konvergierte, wurden nicht adjustierte Schätzer mit zugehörigem KI und p-Wert berichtet. Sollte das HR weiterhin nicht berechenbar sein, wurde das nicht adjustierte RR als Effektmaß

dargestellt. Sofern die mediane Zeit bis zum Ereignis noch nicht erreicht wurde, wurde in diesem Fall „nicht zutreffend“ (Not Applicable, NA) in die entsprechende Zelle eingefügt. Zusätzlich zu der tabellarischen Darstellung wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt und stratifiziert nach den Behandlungsarmen dargestellt, inklusive der Angabe der Patientenzahl, die zu den ausgewählten Studienzeitpunkten unter Risiko standen.

Verlaufsbeobachtungen

Für stetige Endpunkte (Mittlere Veränderung der COVID-19-Symptomatik, mittlere Veränderung des Global Impression Questions Fragebogens (Symptomatik und Lebensqualität), mittlere Veränderung der EQ-5D VAS, mittlere Veränderung des WPAI-COVID-19 (Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten)) wurden MMRM-Analysen durchgeführt und tabellarisch die Anzahl der analysierten Studienteilnehmer, der Mittelwert (MW) mit Standardabweichung (Standard Deviation, SD) zu Studienbeginn (Baseline) und -ende sowie die Differenz (Δ) vom Endwert abzüglich des Ausgangswerts (Baseline) mit Standardfehler (Standard Error, SE) pro Behandlungsgruppe dargestellt. Der Behandlungseffekt wurde gemäß dem SAP durch die Mittelwertdifferenz (MWD) zwischen den Behandlungsgruppen mit einem 95%-KI und p-Wert quantifiziert. Das MMRM-Modell mit unstrukturierter Kovarianz-Matrix beinhaltete gemäß SAP den zufälligen Effekt Patient, die drei festen Effekte Behandlung, Visite sowie Interaktion Visite*Behandlung, und als Kovariablen Viruslast zu Baseline, Serologiestatus zu Baseline, Region, Behandlung oder geplante Behandlung mit monoklonalen Antikörpern gegen COVID-19 zu Studienbeginn sowie Zeit zwischen Auftreten der Symptome und Gabe der ersten Dosis. Falls ein adjustiertes Modell nicht konvergierte, wurden nicht adjustierte Schätzer mit zugehörigem KI berichtet. Bei Endpunkten, bei denen keine Responderanalyse verfügbar war, wurde zur Überprüfung der klinischen Relevanz das Hedges' g berechnet. Um bezüglich der Signifikanzaussage Konsistenz zwischen der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) und der präspezifizierten Ausgangsanalyse zu wahren, wurden auch bei der Berechnung der SMD die adjustierten Schätzer aus dem entsprechenden Modell verwendet. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt. Die Darstellung der mittleren Veränderung stetiger Endpunkte wurde im Ergebnisteil im Rahmen von Sensitivitätsanalysen dargestellt.

Zählraten

Für die Endpunkte COVID-19-bedingte Hospitalisierungen, COVID-19-bedingte medizinische Kontakte (inklusive Hospitalisierungen) sowie Anzahl der Tage auf der Intensivstation wurden die Anzahl der Ereignisse sowie die Patienten mit mindestens einem Ereignis tabellarisch pro Behandlungsgruppe angegeben. Des Weiteren wurde die mittlere Änderungsrate der Ereignisse mit zugehörigem 95%-KI angegeben. Das Ratenverhältnis (Rate Ratio) und der zugehörige p-Wert wurden mithilfe eines nach Viruslast zu Baseline, Serologiestatus zu Baseline, Region, Behandlung oder geplanter Behandlung mit monoklonalen Antikörpern gegen COVID-19 zu Studienbeginn, adjustierten Negativ-Binomial-Modells analysiert. Zusätzlich ging die logarithmierte Anzahl an Tagen der Nachbeobachtung als Offset-Variable der Patienten in das Modell mit ein. Falls ein adjustiertes Modell nicht konvergierte, wurden nicht adjustierte Schätzer mit zugehörigem KI und p-Wert berichtet.

Umgang mit fehlenden Werten

Mit Ausnahme von Ereigniszeit-Endpunkten wurde ein gemischter Ansatz mit Baseline Observation Carried Forward (BOCF) und Last Observation Carried Forward (LOCF) verwendet. Falls ein Teilnehmer die Studie aufgrund von UE oder die Studie zeitgleich aufgrund der mangelnden Wirksamkeit der Behandlung abgebrochen hat, wurde für fehlende Daten BOCF verwendet. Andernfalls wurde auf fehlende Daten LOCF angewendet. Für Wirksamkeitsendpunkte im Zusammenhang mit krankheitsbedingten Symptomen wurden fehlende Daten zu Baseline als „mild“ eingestuft.

Für die Endpunkte Gesundheitszustand gemessen anhand von EQ-5D VAS, Global Impression Questions (Symptomatik und Lebensqualität) sowie WPAI-COVID-19 wurden fehlende Werte mit einer Non-Responder Imputation (NRI) ersetzt

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden.

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da die Bewertung auf der Grundlage einer relevanten klinischen Prüfung erfolgt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sensitivitätsanalysen

Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse wurden folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

Fehlende Werte

Als Sensitivitätsanalysen wurden für Endpunkte zur Symptomatik (Krankheitsbedingte Symptome - Verschlechterung des Status in einem oder mehreren Symptom(en), Schwere Symptome (Gesamtrate)) zusätzlich die Ergebnisse mit Non-Responder Imputation (NRI) dargestellt, um sicherzustellen, dass fehlende Werte keinen Einfluss auf die Ergebnisse haben. Zusätzlich wurde für die Verschlechterung des Status in einem oder mehreren Symptom(en) (Gesamtrate) eine Analyse mit allen beobachteten Daten (observed cases (OC)) durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Analyse finden sich in Anhang 4-G.

Weitere Analysesets (mITT, mITT1 und mITT2)

Als Sensitivitätsanalysen wurden die maßgeblichen Hauptanalysen für die im SAP prädefinierten Populationen (mITT-, mITT1- und mITT2-Population) dargestellt und in Anhang 4-G abgelegt.

Weitere Analysen zu in Modul 4 dargestellten Endpunkten

Zusätzlich wurden folgende Analysen zu den in Modul 4 dargestellten patientenrelevanten Endpunkten auf Basis der RKI-mITT2-Population als Sensitivitätsanalyse in Modul 4 dargestellt:

- Verlaufsbeobachtungen zum Endpunkt Krankheitsbedingte Symptome (insgesamt und für Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)
- Verlaufsbeobachtungen zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)
- Verlaufsbeobachtungen zum Endpunkt Global Impression Questions
 - Symptomatik (Rückkehr zum gewohnten Gesundheitszustand, COVID-19-bedingte Symptome)
 - Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Rückkehr zu üblichen Aktivitäten)
- Verlaufsbeobachtungen zum Endpunkt WPAI-COVID-19 (Rückkehr zum gewohnten Gesundheitszustand)

Die zugehörigen Verlaufskurven wurden ergänzend in Anhang 4-G abgelegt.

Supportive Analysen

Des Weiteren wurden supportive Analysen dargestellt, mit dem Zweck die Ergebnisse zum Nutzen und Zusatznutzen von Nirmatrelvir/Ritonavir zusätzlich zu stärken und die Konsistenz der Ergebnisse über verschiedene Analysen hinweg zu überprüfen. Hierbei handelt es sich einerseits um weitere Endpunkte, die per-se nicht patientenrelevant sind, und andererseits um weitere Analysen, welche den Nutzen und Zusatznutzen von Nirmatrelvir/Ritonavir unterstützen. Die dargestellten Auswertungen wurden entsprechend in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.

Folgende supportive Endpunkte wurden unterstützend in Modul 4 dargestellt:

- Zeit bis zur COVID-19-bedingten Hospitalisierung oder Tod jeglicher Ursache bis Tag 28 (Ereigniszeitanalyse)
- Anzahl der Tage auf der Intensivstation (Zähl Datenanalyse)
- Aufenthalt auf der Intensivstation (Responderanalyse)

Weitere supportive Endpunkte wurden ergänzend in Anhang 4-G abgelegt:

- Viruslast (Verlaufsbeobachtungen)
- Periphere Sauerstoffsättigung im Ruhezustand (Verlaufsbeobachtungen)

- Langzeit-COVID-19-bedingte Symptome (Deskriptive Darstellung sowie Responderanalysen [insgesamt und nach Schweregrad])

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Um die Abhängigkeit der Ergebnisse von bestimmten Patientencharakteristika und weiteren Faktoren zu untersuchen, wurden Subgruppenanalysen durchgeführt. Im Einzelnen handelte es sich um folgende Merkmale:

- Geschlecht (männlich, weiblich)

- Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Region (USA, Europa, Indien, Rest der Welt)
- Abstammung (weiß, schwarz oder afroamerikanisch, asiatisch, andere)
- BMI-Kategorien (< 25 , $25- < 30$, ≥ 30)
- Behandlung oder geplante Behandlung mit monoklonalen Antikörpern gegen COVID-19 zu Studienbeginn (ja, nein)
- Anzahl der Tage vom Auftreten der Symptome bis zum Zeitpunkt der ersten Dosisgabe (≤ 3 Tage, > 3 Tage)
- Anzahl der Komorbiditäten zu Baseline (0-1, 2-3, ≥ 4)
- Vorhandensein von Komorbiditäten zu Baseline (ja, nein)
 - Rauchen
 - Diabetes mellitus
 - Immunsuppressive Erkrankung oder immunsuppressive Therapie
 - Chronische Lungenerkrankung
 - Bluthochdruck
 - Kardiovaskuläre Erkrankungen
 - Chronische Nierenerkrankung
 - HIV-Infektion
 - Sichelzellenanämie
 - Neuronale Entwicklungsstörung
 - Krebserkrankung
 - Medizintechnologische Abhängigkeit
- Viruslast zu Baseline ($< 10^4$ Kopien/mL, $\geq 10^4$ Kopien/mL) und ($< 10^7$ Kopien/mL, $\geq 10^7$ Kopien/mL)
- Serologiestatus zu Baseline (positiv, negativ)

Die Merkmale Alter, Geschlecht und Schweregrad sind laut VerfO des G-BA gefordert. Zum derzeitigen Zeitpunkt existiert keine einheitliche Definition des Schweregrades von COVID-19 [39-42], weshalb keine Kategorisierung der Studienteilnehmer nach Schweregrad vorgenommen wird. Zusätzlich werden potenzielle geografische Unterschiede durch den Faktor Region untersucht. Eine detailliertere Unterteilung der Studienpopulation auf Länder- oder Zentrumsebene wird darüber hinaus nicht als sinnvoll erachtet, da die Anzahl der Patienten in den jeweiligen Subgruppen zu gering für eine Interpretation von Behandlungseffekten ist.

Zur Bildung des Interaktionstests und der Berechnung der Schätzer und jeweiligen KI auf Subgruppenebene wurde für alle Endpunkte in der Regel das gleiche Modell verwendet wie zur Durchführung der Analyse auf Gesamtebene (Abschnitt 4.2.5.2). Falls aufgrund einer zu geringen Ereigniszahl in den Subgruppen der Interaktionstest nicht berechenbar war, wurde der Interaktionstest auf Basis der nicht adjustierten Analyse berechnet.

Für binäre Endpunkte, Ereigniszeit-Endpunkte und Zähldaten wurde die Subgruppenvariable als Zwei-Wege-Interaktion mit der Behandlung sowie als Haupteffekt in das adjustierte Modell aufgenommen (Adjustierungsvariablen + subgruppenbildender Faktor + Behandlung \times subgruppenbildender Faktor). Der Interaktionstest ist ein Wald-Test. Falls es zu Konvergenzproblemen kam, wurde auf die Verwendung der Adjustierungsvariablen verzichtet.

Es werden detaillierte Ergebnisse zu Subgruppen präsentiert, wenn es mindestens Belege für eine Interaktion (zweiseitiger p-Wert des Interaktionstests $< 0,05$) zwischen Behandlungseffekt und Subgruppenmerkmal gab.

Gemäß IQWiG-Methodik [3] wurden Subgruppenanalysen nur dann durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasste und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind.

Hinsichtlich der Analysen der UE auf Ebene der SOC und PT wurden Subgruppenanalysen ausschließlich dann durchgeführt, falls das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant war.

Die tabellarische Darstellung erfolgte ausschließlich für Subgruppenresultate, die einen statistisch signifikanten Interaktionstest ($p < 0,05$) aufwiesen. Alle weiteren Subgruppenanalysen werden der Vollständigkeit halber in Anhang 4-G dargestellt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

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

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

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt, da die Bewertung auf der Grundlage einer relevanten direkt vergleichenden klinischen Prüfung erfolgt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
 - Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
 - Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/ nein)	Sponsor (ja/ nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
EPIC-HR (C4671005)	ja	ja	abgeschlossen	ca. 9 Monate	Nirmatrelvir/ Ritonavir Placebo
EPIC-SR (C4671002) ^a	nein	ja	laufend	ca. 15 Monate	Nirmatrelvir/ Ritonavir Placebo

a: Eine Teilpopulation der Studie EPIC-SR fällt in das in diesem Dokument beschriebene Anwendungsgebiet (Patienten mit mindestens einem Risikofaktor für einen schweren Krankheitsverlauf).
RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Studienstatus bezieht sich auf die RCT im Anwendungsgebiet mit Stand vom 20.05.2022.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
EPIC-SR (C4671002)	A7 Abweichender Publikationstyp ^a
<p>a: Die Rekrutierung der Studie wurde im Dezember 2021 nach Studienprotokoll Amendment 4 vollständig abgeschlossen. Es erfolgte keine Analyse der Daten. Im Rahmen des Studienprotokoll-Amendments 5 vom 21. Januar 2022 wurde entschieden, weitere Studienteilnehmer zu rekrutieren. Im Rahmen des Interims CSR SAP vom 19. Mai 2022 wurde festgelegt eine Interimsanalyse der bis Dezember 2021 rekrutierten Patienten durchzuführen. Es liegen keine Ergebnisse vor.</p> <p>CSR: Klinischer Studienbericht; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie; SAP: Statistischer Analyseplan</p>	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Die systematische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff Nirmatrelvir/Ritonavir wurde am 29.04.2022 wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben durchgeführt. Die verwendeten Suchstrategien finden sich in Anhang 4-A. Die nach der Entfernung von Dubletten verbleibenden 39 Treffer wurden anhand Abstract/ Titel unter Zuhilfenahme der in Abschnitt 4.2.2 spezifizierten Ein-/ Ausschlusskriterien selektiert. Es wurde eine Publikation als potenziell relevant identifiziert und nachfolgend im Volltext evaluiert. Der Volltext wurde als relevant eingeschlossen. Hierbei handelt es sich um die Publikation zur Zulassungsstudie EPIC-HR. Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurde demnach die Studie EPIC-HR als RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff Nirmatrelvir/Ritonavir im Anwendungsgebiet identifiziert.

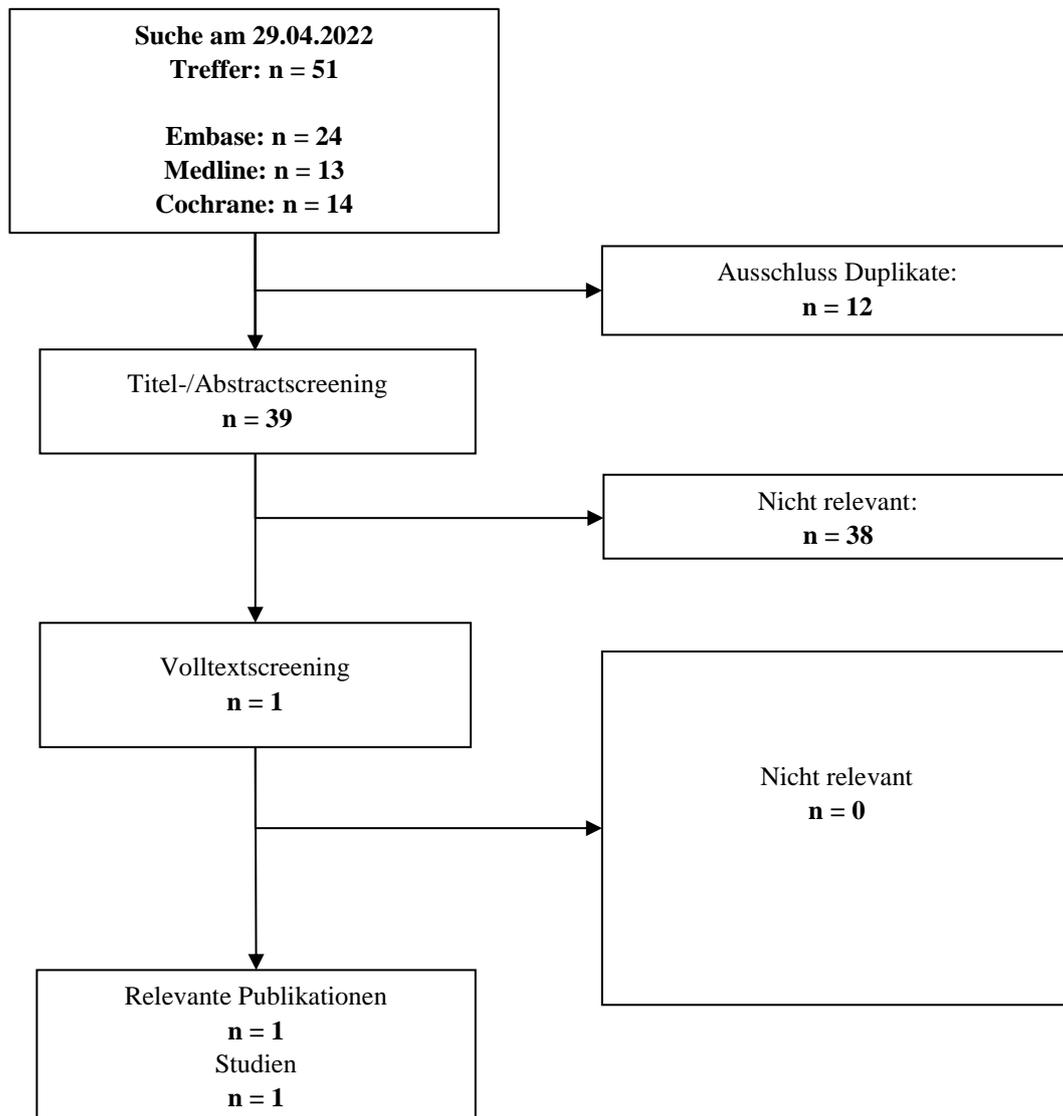


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue

Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/ nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/ nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
EPIC-HR (C4671005)	NCT04960202 [43] EU-CTR 2021-002895-38 [44] ICTRP (JPRN-jRCT2031210267) [45] ICTRP (NCT04960202) [46]	ja	ja	abgeschlossen
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/ in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/ oder -ergebnisse</p> <p>EU: Europäische Union; EU-CTR: EU Clinical Trials Register; EudraCT: European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; NCT: (U. S.) National Clinical Trial; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben der Tabelle 4-10 bilden den Informationsstand vom 12.04.2022 ab.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/ nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/ nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/ Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/ nein)
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben der Tabelle 4-11 bilden den Informationsstand vom 13.04.2022 ab.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/ nein)	gesponserte Studie ^b (ja/ nein)	Studie Dritter (ja/ nein)	Studienbericht e (ja/ nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/ nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/ nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebokontrolliert						
EPIC-HR (C4671005)	ja	ja	nein	ja [47]	ja [43-46]	ja [48]
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/ oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/ offen, parallel/ cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
EPIC-HR	Multinationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase II/ III-Studie	Erwachsene Patienten mit milder bis moderater COVID-19 und mit einem hohen Risiko für die Entwicklung eines schweren Krankheitsverlaufs	Nirmatrelvir/ Ritonavir (N = 1120) Placebo (N = 1126)	Screening: 48 h Behandlung: 5-6 Tage Studiendauer: 24 Wochen Primärer Datenschnitt: 11. Dezember 2021 Follow-Up-Analyse: 29. April 2022	International (USA, Europa, Indien, Argentinien, Brasilien, Kolumbien, Japan, Malaysia, Mexiko, Peru, Russische Föderation, Südafrika, Republik Korea, Taiwan, Thailand und Türkei) 07/2021-04/2022	<u>Primärer Endpunkt:</u> Anteil an Patienten mit COVID-19-bedingter Hospitalisierung oder Tod jeglicher Ursache bis Tag 28. <u>Sekundäre Endpunkte:</u> - Behandlungs-assoziierte UE - SUE - Studienabbruch aufgrund von UE - Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome bis Tag 28 - Anteil an Patienten mit schweren COVID-19-bedingten Symptomen bis Tag 28 - Anhaltender vollständiger Rückgang der Symptome bis Tag 28 - Dauer jedes COVID-19 Zielsymptoms - Verschlechterung in einem oder mehr selbstberichteten COVID-19-bedingten Symptomen bis Tag 28

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/ offen, parallel/ cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		<ul style="list-style-type: none"> - Anteil an Patienten mit einer in Ruhe-Sauerstoffsättigung $\geq 95\%$ an Tag 1 & 5 - Todesfälle jeglicher Ursache bis Woche 24 - Nirmatrelvir PK in Plasma und Blut - Viruslast - Anzahl an COVID-19-bedingten medizinischen Kontakten außer Hospitalisierung - Anzahl der Tage im Krankenhaus und Intensivstation
<p>COVID-19: Corona-Virus Krankheit 2019; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; PK: Plasmakonzentration; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR)

Studie	Nirmatrelvir/ Ritonavir	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
EPIC-HR	<p><u>Dosierung:</u> 300 mg Nirmatrelvir/ 100 mg Ritonavir</p> <p>bestehend aus</p> <p>150 mg Nirmatrelvir 2 Tabletten + 100 mg Ritonavir, 1 Kapsel</p> <p>Orale Einnahme alle 12 h für 5 Tage</p>	<p><u>Dosierung:</u> 300 mg Placebo/ 100 mg Placebo</p> <p>bestehend aus</p> <p>0 mg Nirmatrelvir, 2 Tabletten + 0 mg Ritonavir, 1 Kapsel</p> <p>Orale Einnahme alle 12 h für 5 Tage</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Die erste Dosis der Studienmedikation soll an Tag 1 bevorzugt im Rahmen der persönlichen Visite eingenommen werden. - Um den Patienten ein geeignetes 12-Stunden-Dosierungsschema ermöglichen zu können, kann der Zeitpunkt der Dosierung für die zweite Dosis geringfügig angepasst werden, sollte jedoch mindestens 4 Stunden, aber nicht später als 12 Stunden nach der ersten Dosis gewählt werden - Die restlichen Dosen sollten alle 12 Stunden (\pm 30 Minuten) eingenommen werden - Die Teilnehmer müssen die Studienmedikation im Ganzen schlucken (Die Medikation darf vor dem Schlucken nicht verändert oder zerkaut werden). - Die Teilnehmer können die Studienmedikation mit oder ohne Nahrungszufuhr einnehmen. Die Einnahme der Studienmedikation zu den Mahlzeiten kann die Verträglichkeit verbessern. - Falls eine Dosis verspätet eingenommen wird, sollte diese so bald wie möglich eingenommen werden, jedoch nicht später als 4 Stunden vor der nächsten geplanten Dosis. - Die Teilnehmer sollten die nächste Dosis des Studienmedikaments nicht verdoppeln, um die versäumte Dosis „nachzuholen“. Die Dosierung sollte am Ende des Behandlungszeitraums (insgesamt 10 Dosen) beendet werden. Nach Ablauf von 5 Tagen (oder 6 Tagen, falls nur eine Dosis an Tag 1 verabreicht wurde) sollten verbleibende Tabletten und/ oder Kapseln zurückgegeben werden. - Weitere Anweisungen zur Dosierung und Verabreichung finden sich im IP-Handbuch.
IP: Investigational Product; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie			

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Zielpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

Studie EPIC-HR	Nirmatrelvir/Ritonavir N = 944	Placebo N = 964
Anteil (%) der Patienten	n (%)	n (%)
Demografische Charakteristika		
Geschlecht, n (%)		
Männlich	474 (50,2)	510 (52,9)
Weiblich	470 (49,8)	454 (47,1)
Alter (Jahre)		
< 18	0 (0,0)	0 (0,0)
18-44	423 (44,8)	396 (41,1)
45-59	296 (31,4)	309 (32,1)
60-64	85 (9,0)	111 (11,5)
65-74	104 (11,0)	117 (12,1)
≥ 75	36 (3,8)	31 (3,2)
MW (SD)	47,1 (15,5)	48,1 (15,4)
Median (Min-Max)	47,0 (18 – 86)	49,0 (18 – 88)
Region, n (%)		
USA	387 (41,0)	395 (41,0)
Europa	322 (34,1)	321 (33,3)
Indien	74 (7,8)	78 (8,1)
Rest der Welt ^a	161 (17,1)	170 (17,6)
Abstammung, n (%)		
Kaukasisch	712 (75,4)	725 (75,2)
Afrikanisch/ Afroamerikanisch	45 (4,8)	42 (4,4)
Asiatisch	118 (12,5)	127 (13,2)
Amerikanischer Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas	61 (6,5)	60 (6,2)
Hawaiianischer oder pazifischer Ureinwohner	0 (0,0)	0 (0,0)
Verschiedene Abstammung	1 (0,1)	2 (0,2)
Andere	0 (0,0)	0 (0,0)
Nicht berichtet	6 (0,6)	8 (0,8)
Unbekannt	1 (0,1)	0 (0,0)
Ethnie, n (%)		
Hispanisch/ Latino	400 (42,4)	409 (42,4)
Nicht Hispanisch/ Latino	540 (57,2)	550 (57,1)
Nicht berichtet	4 (0,4)	5 (0,5)

Studie EPIC-HR	Nirmatrelvir/Ritonavir N = 944	Placebo N = 964
Anteil (%) der Patienten	n (%)	n (%)
Unbekannt	0 (0,0)	0 (0,0)
BMI (kg/m²)		
< 25	216 (22,9)	213 (22,1)
25-< 30	324 (34,3)	336 (34,9)
30-< 35	273 (28,9)	267 (27,7)
35-< 40	77 (8,2)	86 (8,9)
≥ 40	53 (5,6)	62 (6,4)
MW (SD)	29,38 (5,88)	29,53 (6,06)
Median (Min-Max)	28,70 (16,58-58,07)	28,69 (16,05-59,07)
Krankheitsspezifische Charakteristika		
Dauer seit der Erstdiagnose (in Tagen)		
≤ 3 Tage	878 (93,0)	919 (95,3)
> 3 Tage	66 (7,0)	45 (4,7)
MW (SD)	1,28 (1,31)	1,29 (1,21)
Median (Min-Max)	1,00 (0,00-5,00)	1,00 (0,00-5,00)
Dauer seit Auftreten der ersten Symptome (in Tagen)		
≤ 3 Tage	637 (67,5)	632 (65,6)
> 3 Tage	307 (32,5)	332 (34,4)
MW (SD)	2,91 (1,13)	2,99 (1,07)
Median (Min-Max)	3,00 (0,00-7,00)	3,00 (0,00-5,00)
Anzahl der Risikofaktoren von Interesse, n (%)		
0	0 (0,0)	0 (0,0)
1	483 (51,2)	476 (49,4)
2	261 (27,6)	286 (29,7)
3	143 (15,1)	134 (13,9)
4	49 (5,2)	51 (5,1)
> 4	8 (0,8)	17 (1,8)
Komorbiditäten, n (%)		
Rauchen	423 (44,8)	442 (45,9)
Diabetes mellitus	135 (14,3)	137 (14,2)
Immunsuppressive Erkrankung oder immunsuppressive Therapie	6 (0,6)	7 (0,7)
Chronische Lungenerkrankung	62 (6,6)	39 (4,0)
Bluthochdruck	358 (37,9)	375 (38,9)
Kardiovaskuläre Erkrankung	42 (4,4)	49 (5,1)

Studie EPIC-HR	Nirmatrelvir/Ritonavir N = 944	Placebo N = 964
Anteil (%) der Patienten	n (%)	n (%)
Chronische Nierenerkrankung	6 (0,6)	8 (0,8)
HIV-Infektion	0 (0,0)	1 (0,1)
Sichelzellenanämie	0 (0,0)	0 (0,0)
Neuronale Entwicklungsstörung	2 (0,2)	1 (0,1)
Krebserkrankung	5 (0,5)	6 (0,6)
Medizintechnologische Abhängigkeit	4 (0,4)	3 (0,3)
COVID-19 mAb-Behandlung, n (%)		
Behandlung erhalten	60 (6,4)	60 (6,2)
Behandlung nicht erhalten	884 (93,6)	904 (93,8)
Serologischer Status, n (%)		
Negativ	439 (46,5)	457 (47,4)
Positiv	494 (52,3)	495 (51,3)
Unbekannt	11 (1,2)	12 (1,2)
Viruslast (Log₁₀ Kopien/mL)		
0	162 (17,2)	152 (15,8)
< 2,7	248 (26,3)	284 (29,5)
< 4	340 (36,0)	356 (36,9)
≥ 4	579 (61,3)	582 (60,4)
≥ 5	503 (53,3)	500 (51,9)
≥ 6	380 (40,3)	381 (39,5)
< 7	663 (70,2)	707 (73,3)
≥ 7	256 (27,1)	231 (24,0)
≥ 8	101 (10,7)	96 (10,0)
≥ 9	3 (0,3)	5 (0,5)
≥ 10	0 (0,0)	0 (0,0)
MW (SD)	4,70 (2,88)	4,60 (2,86)
Median (Min-Max)	5,46 (0,00-9,16)	5,30 (0,0-9,15)
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; mAb: Monoklonaler Antikörper; mITT: modified Intention-to-Treat-Population; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie; RKI: Robert Koch-Institut; SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulation (Studienstatus) – RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

Studie EPIC-HR	Nirmatrelvir/Ritonavir	Placebo
	N = 944	N = 964
Anteil (%) der Patienten	n (%)	n (%)
Status: Behandlung		
Abbruch	47 (5,0)	67 (7,0)
Gründe:		
UE	17 (1,8)	41 (4,3)
Tod	0 (0,0)	0 (0,0)
Mangelnde Wirksamkeit	0 (0,0)	0 (0,0)
Lost to Follow-Up	0 (0,0)	0 (0,0)
Nicht-Einhaltung der Studienmedikation	0 (0,0)	0 (0,0)
Schwangerschaft	0 (0,0)	0 (0,0)
Protokollabweichungen	0 (0,0)	0 (0,0)
Studie durch den Sponsor beendet	0 (0,0)	0 (0,0)
Rücknahme der Einwilligungserklärung	25 (2,6)	23 (2,4)
Medikationsfehler ohne UE	0 (0,0)	1 (0,1)
Erfüllt nicht länger die Einschlusskriterien	3 (0,3)	1 (0,1)
Andere	2 (0,2)	1 (0,1)
Studie abgeschlossen	897 (95,0)	897 (93,0)
Studie fortlaufend	0 (0,0)	0 (0,0)
Status: Follow-Up		
Abbruch	50 (5,3)	63 (6,5)
Gründe:		
Tod	0 (0,0)	13 (1,3)
Lost to Follow-Up	9 (1,0)	9 (0,9)
Studie durch den Sponsor beendet	0 (0,0)	0 (0,0)
Rücknahme der Einwilligungserklärung	36 (3,8)	39 (4,0)
Andere	5 (0,5)	2 (0,2)
Studie abgeschlossen	894 (94,7)	901 (93,5)
Studie fortlaufend	0 (0,0)	0 (0,0)

Studie EPIC-HR	Nirmatrelvir/Ritonavir N = 944	Placebo N = 964
Anteil (%) der Patienten	n (%)	n (%)
Status: Langzeit-Follow-Up		
Abbruch	53 (5,6)	71 (7,4)
Gründe:		
UE	0 (0,0)	0 (0,0)
Tod	0 (0,0)	15 (1,6)
Lost to Follow-Up	13 (1,4)	16 (1,7)
Studie durch den Sponsor beendet	0 (0,0)	0 (0,0)
Rücknahme der Einwilligungserklärung	36 (3,8)	40 (4,1)
Andere	4 (0,4)	0 (0,0)
Studie abgeschlossen	891 (94,4)	893 (92,6)
Studie fortlaufend	0 (0,0)	0 (0,0)
mITT: modified Intention-to-Treat-Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie; RKI: Robert Koch-Institut; UE: Unerwünschtes Ereignis		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studiendesign

Die EPIC-HR Studie ist eine multinationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-II/ III-Studie, in der die Wirksamkeit, die Sicherheit und die Verträglichkeit von Nirmatrelvir/Ritonavir bei nicht-hospitalisierten symptomatischen COVID-19-Patienten, die ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen, untersucht wird. Die einzuschließende Studienpopulation bestand aus erwachsenen Patienten mit einer durch Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) nachgewiesenen symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion innerhalb der

ersten vier Tage vor Randomisierung, und mit mindestens einem Charakteristikum für einen schweren COVID-19-Verlauf (z. B. Alter ≥ 60 Jahre, BMI > 25 , Rauchen oder Diabetes mellitus). Weitere Einschluss- und Ausschlusskriterien können in Anhang 4-E nachgelesen werden. Die Randomisierung der Studienpopulation erfolgte im Verhältnis 1 : 1 auf die Behandlungsarme Nirmatrelvir/Ritonavir und Placebo, mit einer Stratifizierung nach Region und einer Vorbehandlung mit monoklonalen Antikörpern (Monoclonal Antibodies, mAb) gegen COVID-19.

Die Dosierung von Nirmatrelvir/Ritonavir lag für Nirmatrelvir bei 300 mg und wurde in Form von zwei Tabletten mit einer jeweiligen Dosierung von 150 mg verabreicht. Die Dosierung für Ritonavir lag bei 100 mg und wurde in Form einer Kapsel zeitgleich mit Nirmatrelvir eingenommen. Die Dosierung der analogen Placebo-Präparate betrug für Nirmatrelvir und für Ritonavir jeweils 0 mg. Die Einnahme der Studienmedikation erfolgte oral alle 12 Stunden für eine Dauer von fünf Tagen. Die erste Dosis wurde an Tag 1 eingenommen. Um den Patienten ein geeignetes 12 Stunden Dosierungsschema zu ermöglichen, konnte die zweite Dosis zwischen 4 bis 12 Stunden nach der ersten Dosis eingenommen werden. Die restlichen Dosen sollten in einem Abstand von 12 Stunden (± 30 Minuten) eingenommen werden. Die Einnahme der Studienmedikation erfolgte als ganze Tablette bzw. Kapsel und durfte nicht verändert oder zerkaut werden. Den Patienten wurde es frei überlassen, die Studienmedikation zusammen mit einer Mahlzeit einzunehmen oder nicht. Wurde die Studienmedikation vergessen, sollte diese so schnell wie möglich nachgeholt werden, aber nicht später als vier Stunden vor der nächsten regulären Dosis. Die nächste Dosis sollte auch nicht verdoppelt werden, um die fehlende Dosis zu kompensieren. Die Einnahme der Studienmedikation endete am Ende der Behandlungsphase nach fünf Tagen (insgesamt 10 Dosen) und die verbliebenen Tabletten und Kapseln sollten zurückgegeben werden.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie wurde definiert als der Anteil an Patienten mit COVID-19-bedingter Hospitalisierung oder durch Tod jeglicher Ursache bis zu Tag 28.

Patientencharakteristika der Zielpopulation der Studie EPIC-HR

Die Mehrzahl der Patienten in dieser Studie war kaukasisch (75,4 % im Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm und 75,2 % im Vergleichsarm) und stammte aus Europa (34,1 % im Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm und 33,3 % im Vergleichsarm) oder den USA (41,0 % sowohl im Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm als auch im Vergleichsarm). Der durchschnittliche BMI lag bei 29,38 kg/m² im Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm und bei 29,53 kg/m² im Vergleichsarm.

In beiden Behandlungsarmen lag die Erstdiagnose durchschnittlich ca. 1,28 Tage zurück (1,28 Tage im Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm und 1,29 Tage im Vergleichsarm). Auch die durchschnittliche Dauer seit Auftreten der ersten Symptome war in beiden Armen vergleichbar (2,91 Tage im Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm und 2,99 Tage im Vergleichsarm). Die meisten Patienten wiesen zwei Risikofaktoren von Interesse auf (41,1 % im Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm und 41,8 % im Vergleichsarm). 29,7 % der Patienten im Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm und 28,0 % im Vergleichsarm wurden mit einem Risikofaktor von Interesse in die Studie eingeschlossen. Die häufigste Komorbidität innerhalb beider Behandlungsarme war mit 44,8 %

im Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm und mit 45,9 % im Vergleichsarm das Rauchen, gefolgt von Bluthochdruck (Nirmatrelvir/Ritonavir: 37,9 % versus Vergleichsarm: 38,9 %) und Diabetes mellitus (Nirmatrelvir/Ritonavir: 14,3 % versus Vergleichsarm: 14,2 %). Bei einem Großteil der Patienten wurde zum Zeitpunkt der Randomisierung keine therapeutische mAb-Behandlung gegen COVID-19 erwartet oder durchgeführt (93,6 % im Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm und 93,8 % im Vergleichsarm). Das Verhältnis der Ausprägungen „negativ“ und „positiv“ des Serologiestatus zu Baseline war in beiden Behandlungsarmen ausgeglichen. Ein negativer Serologiestatus lag im Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm mit 46,5 % und im Vergleichsarm mit 47,4 % vor. Die Viruslast lag im Schnitt sowohl im Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm bei 4,70 Log₁₀ Kopien/mL und im Vergleichsarm bei 4,60 Log₁₀ Kopien/mL.

Ein Anteil von 5,0 % der Zielpopulation im Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm und ein Anteil von 7,0 % im Placebo-Arm hat die Studie während der Behandlungsphase abgebrochen. Von diesen Patienten haben 1,8 % im Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm bzw. 4,3 % im Placebo-Arm die Behandlung aufgrund von UE abgebrochen und 2,6 % zogen unter der Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir bzw. 2,4 % unter Gabe der Vergleichsmedikation die Einwilligungserklärung zurück. In der Follow-Up-Phase wurde bei 5,3 % der Patienten im Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm und bei 6,5 % der Patienten im Vergleichsarm ein Abbruch erfasst. Der Hauptgrund hierfür war in beiden Behandlungsarmen (mit 3,8 % im Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm und mit 4,0 % im Placebo-Arm) die Rücknahme der Einwilligungserklärung. Ein Anteil von 1,3 % der Patienten im Placebo-Arm verstarb während der Follow-Up-Phase, während im Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm kein Patient verstarb.

Die dargestellten Analyseergebnisse beruhen auf der Datenbasis vom 29. April 2022 und beinhalten neben den Ergebnissen des primären Datenschnitts (Abschluss der Tag 34-Visite) auch die Ergebnisse der Follow-Up-Analyse (Langzeit-Follow-Up-Telemedizin-Interviews zu Woche 12 und Woche 24).

Insgesamt waren die Behandlungsgruppen sowohl bezüglich der demografischen Charakteristika als auch hinsichtlich der krankheitsspezifischen Merkmale vergleichbar. Auch die Behandlungsdauer zwischen den beiden Behandlungsgruppen war im Mittel dieselbe und unterschied sich nur minimal (siehe Tabelle 4-17).

Tabelle 4-17: Behandlungsdauer – RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

Studie EPIC-HR	Nirmatrelvir/ Ritonavir N = 944	Placebo N = 964
Behandlungsdauer		
MW (SD)	5,0 (0,74)	5,0 (0,82)
Median (Min-Max)	5,0 (1,00-6,00)	5,0 (1,00-7,00)

Studie EPIC-HR	Nirmatrelvir/ Ritonavir N = 944	Placebo N = 964
<p>Quelle: Zusatzanalysen für die Studie EPIC-HR [49]</p> <p>Da die Patienten der RKI-Safety-Population den Patienten der RKI-mITT2-Population entsprechen, wird im Folgenden auch bei der Darstellung der Behandlungsdauer von der RKI-mITT2-Population gesprochen.</p> <p>mITT: modified Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie; RKI: Robert Koch-Institut; SD: Standardabweichung</p>		

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Resultate der Studie EPIC-HR lassen sich sehr gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Dies lässt sich anhand der vorstehend dargelegten Studiencharakteristika wie folgt begründen:

In der mITT2-Population der Studie EPIC-HR lag das mediane Alter der Patienten bei 47-49 Jahren. Dies entspricht dem medianen Erkrankungsalter in Deutschland, welches unter allen gemeldeten Neuinfektionen im wöchentlichen Verlauf seit Pandemiebeginn zwischen 27 und 52 Jahren betrug [50] und sich für die erwachsene Bevölkerung vermutlich etwas nach oben korrigiert. Die Verteilung von weiblichen und männlichen Personen war in beiden Studienarmen gleichmäßig. Die Mehrheit der Studienteilnehmer in der RKI-mITT2-Population war kaukasischer Abstammung (75,4 % im Nirmatrelvir/Ritonavir- und 75,2 % im Placebo-Arm) und entspricht somit dem deutschen Versorgungskontext.

Das Anwendungsgebiet schließt zudem Patienten ein, bei denen ein erhöhtes Risiko besteht, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln. Ein Großteil der Personen in der RKI-mITT2-Population wies mindestens einen (29,7 % und 28,0 % im Nirmatrelvir/Ritonavir- bzw. Placebo-Arm) oder zwei Risikofaktoren (41,1 % und 41,8 % im Nirmatrelvir/Ritonavir- bzw. Placebo-Arm) von Interesse auf. Besonders häufig waren Teilnehmer mit den Komorbiditäten Rauchen (44,8 % und 45,9 % im Nirmatrelvir/Ritonavir- bzw. Placebo-Arm), Bluthochdruck (37,9 % und 38,9 % im Nirmatrelvir/Ritonavir- bzw. Placebo-Arm) und Diabetes mellitus (14,3 % und 14,2 % im Nirmatrelvir/Ritonavir- bzw. Placebo-Arm) in der RKI-mITT2-Population in die Studie eingeschlossen. Bei Personen mit solchen Komorbiditäten treten schwere Krankheitsverläufe vermehrt auf [21]. Auch ältere Patienten sowie Patienten mit einem BMI ≥ 30 haben ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf [21]. Daher wurden nur die Patienten mit einem BMI ≥ 30 zur Analyse herangezogen. Damit bildet die Analysepopulation die Patienten ab, für die Nirmatrelvir/Ritonavir zugelassen ist.

Die Patienten erhielten während der Behandlungsphase im Verum-Arm 300 mg Nirmatrelvir und 100 mg Ritonavir zur oralen Einnahme alle 12 Stunden über einen Zeitraum von 5 Tagen. Sowohl die Dosierung als auch die Art der Anwendung von Nirmatrelvir/Ritonavir wurden konform der aktuell gültigen Fachinformation herangezogen [1]. Gemäß der Einschlusskriterien der Studie EPIC-HR sollte die Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir innerhalb von 5 Tagen nach Diagnosestellung und innerhalb von 5 Tagen nach Symptombeginn erfolgen. In beiden Behandlungsarmen waren bei den Patienten der RKI-mITT2-Population etwa 1,28 Tage

seit der ersten Diagnose und ca. 2,95 Tage seit den ersten Symptomen vergangen bis die Studienteilnehmer die Prüfmedikation bzw. das Placebo eingenommen haben. Gemäß der Fachinformation sollte Nirmatrelvir/Ritonavir so schnell wie möglich nach der Diagnose von COVID-19 und innerhalb von 5 Tagen nach Symptombeginn angewendet werden [1]. Der Behandlungsbeginn in der Studie stimmt somit sehr gut mit der Fachinformation überein.

Die Einschlusskriterien sehen vor, dass nur Personen mit einer bestätigten SARS-CoV-2-Infektion, die vorzugsweise durch RT-PCR oder alternativ durch andere molekulare Antigentests nachgewiesen wurde, in die Studie aufgenommen werden dürfen. Das RKI beschreibt, dass die virologische Diagnostik zur Erkennung einer Infektion mit SARS-CoV-2 durch RT-PCR, molekular diagnostische Tests sowie Antigennachweise durchgeführt werden kann [51]. Die Diagnosestellung zum Nachweis auf das Vorliegen einer SARS-CoV-2-Infektion ist daher in der Studienpopulation und den Empfehlungen des RKI übereinstimmend.

Im Verlauf der Studie konnte Patienten zusätzlich zur Prüfmedikation eine Standardbehandlung (Standard of Care) verabreicht werden. Die Standardbehandlung umfasst dabei jede Therapie, die durch regulatorische Behörden zugelassen ist und wie angegeben angewendet wird oder die durch wissenschaftliche Einrichtungen empfohlen ist. Bei älteren und/oder vorerkrankten Patienten mit COVID-19 oder solchen mit einem Risiko für einen schweren Verlauf können Paracetamol zur Fiebersenkung, eine Budesonid-Inhalation oder eine Thromboembolieprophylaxe in Betracht gezogen werden. Der Einsatz von monoklonalen Antikörpern kann im ambulanten Bereich nach individueller Abwägung bei Menschen mit Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf erwogen werden [25]. Die Begleitmedikation, die für die Studienpopulation gemäß Studienprotokoll erlaubt war, entspricht Therapieoptionen, die auch im deutschen Versorgungsalltag eingesetzt werden.

In der Gesamtschau zeigt sich, dass das Design der Studie EPIC-HR auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar ist und ihre Ergebnisse somit für die Zusatznutzenbewertung herangezogen werden können.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
EPIC-HR	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie EPIC-HR

Bei der Studie EPIC-HR handelt es sich um eine multinationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-II/ III Studie.

Die Zuordnung der Patienten erfolgte randomisiert mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 in einen der beiden Behandlungsarme Nirmatrelvir/Ritonavir und Placebo. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat mittels eines zentralen computergenerierten Randomisierungsplans erzeugt. Patienten und Behandler waren hinsichtlich der Zuordnung der Behandlung verblindet. Ein unverblindetes Team aus einem Kliniker, Statistiker und Programmierer(n) unterstützten während des laufenden Studienzeitraums das Data-Monitoring Committee bei der Zusammenarbeit und den Auswertungen. Dieses Team war von den verblindeten Mitgliedern des Studienteams getrennt.

Die Randomisierung erfolgte in Blöcken, jeweils stratifiziert nach 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) basierend auf dem Einsatz eines zentralen unabhängigen Interactive Web-based Response Systems (IWRS), wodurch die Verdeckung der Gruppenzuteilung gegeben war. Die Stratifizierung wurde implementiert, um eine balancierte Zuteilung der Behandlung innerhalb der Stratifizierungsvariablen zu gewährleisten.

Im Ergebnis lieferte die Randomisierung gut balancierte Behandlungsgruppen bezüglich der betrachteten Patientencharakteristika (siehe Tabelle 4-15). Die durchgeführte Randomisierung wird auf Studienebene somit als adäquat eingeschätzt.

Die im Studienbericht präsentierten Ergebnisse folgen den im SAP präspezifizierten Auswertungen und sind somit nicht ergebnisgesteuert. Darüber hinaus wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial der Studie beeinflussen könnten.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Studie EPIC-HR deshalb als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR)

Studie	Mortalität	Morbidität				Gesundheitsbezogene Lebensqualität		Verträglichkeit
		COVID-19-bedingte Aufenthalte in medizinischen Einrichtungen ^a	Krankheitsbedingte Symptome ^b	Global Impression Questions (Symptomatik)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	WPAI-COVID-19 (Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten)	Global Impression Questions (Lebensqualität)	
EPIC-HR	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	
<p>a: COVID-19-bedingte Hospitalisierungen, COVID-19-bedingte medizinische Kontakte (inklusive Hospitalisierungen) (supportiv), Aufenthalt auf der Intensivstation (supportiv), Anzahl der Tage auf der Intensivstation) (supportiv)</p> <p>b: Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome, Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome, Verschlechterung des Status in einem oder mehreren Symptom(en), Auftreten schwerer Symptome</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; EQ-5D VAS: Euro Quality of Life 5 Dimensions – visuelle Analogskala; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment</p>								

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
 - Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
 - dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
 - bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
 - bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
 - entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
 - Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
 - Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten

Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten

statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität – RCT

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung von Gesamtmortalität

Studie	Operationalisierung
EPIC-HR	<p>Gesamtmortalität</p> <p><u>Definition:</u></p> <p>Die Gesamtmortalität ist definiert als die Anzahl an Patienten, welche innerhalb der ersten 28 Tage nach Einnahme der Studienmedikation sowie im Rahmen des Langzeit-Follow-Up zu Woche 24 verstorben sind (unabhängig der zugrunde liegenden Todesursache).</p> <p><u>Datenerhebung:</u></p> <p>Der Überlebensstatus jedes Patienten wurde während der Studienphase sowie nach Behandlungsende im Rahmen des Langzeit-Follow-Up zu Woche 24 bis zum Tod erfasst.</p> <p><u>Datenanalyse:</u></p> <p>Datenstand für die Analysen zur Gesamtmortalität war der 29. April 2022.</p> <p><i>Maßgebliche Analyse anhand der RKI-mITT2-Population</i></p> <p>Die Auswertung erfolgte als Responderanalyse. Der Behandlungseffekt wurde durch das RR mit jeweiligem 95%-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 (OR) sowie die adjustierte Risikodifferenz (RD) mit dem jeweiligen 95%-KI und zweiseitigem p-Wert dargestellt. Falls ein adjustiertes Modell nicht konvergierte, wurden nicht adjustierte Schätzer mit zugehörigem KI und p-Wert berichtet.</p> <p><i>Sensitivitätsanalysen anhand der mITT-, mITT1- und mITT2-Population</i></p> <p>Sensitivitätsanalysen erfolgten für die mITT-, mITT1- sowie mITT2-Population äquivalent zur Hauptanalyse der RKI-mITT2-Population. Diese Analysen wurden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.</p>
<p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-to-Treat; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RKI: Robert Koch-Institut; RR: Relatives Risiko</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EPIC-HR	niedrig	ja	ja	Ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat, RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Analysen wurden anhand der RKI-mITT2-Population durchgeführt, d. h. anhand aller Patienten aus der RKI-Safety-Population. Patienten, die randomisiert wurden und die Studienmedikation nicht entsprechend ihrer Randomisierung erhalten haben, wurden für die Wirksamkeitsanalyse basierend auf ihrer Randomisierung ausgewertet. Das Intention-to-Treat (ITT)-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt, da der Endpunkt Gesamtmortalität gemäß der Randomisierung ausgewertet wurde.

Da sich die Beobachtungszeiten (Tabelle 4-22) zwischen beiden Behandlungsarmen nicht wesentlich voneinander unterschieden, wurde auf die Darstellung von Ereigniszeitanalysen verzichtet. Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte konnten für den Endpunkt Gesamtmortalität nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde somit als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-22: Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtmortalität – RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

Studie EPIC-HR	Nirmatrelvir/ Ritonavir N = 944	Placebo N = 964
Beobachtungsdauer für Gesamtmortalität zu Tag 28 (Tage)		
MW (SD)	27,2 (4,21)	27,1 (4,29)
Median (Min-Max)	28,0 (1,00-28,00)	28,0 (1,00-28,00)

Studie EPIC-HR	Nirmatrelvir/ Ritonavir N = 944	Placebo N = 964
Beobachtungsdauer für Gesamtmortalität zu Woche 24 (Tage)		
MW (SD)	158,7 (33,46)	156,5 (36,95)
Median (Min-Max)	168,0 (1,00-168,00)	168,0 (1,00-168,00)
Quelle: Zusatzanalysen für die Studie EPIC-HR [49] mITT: modified Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie; RKI: Robert Koch-Institut; SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR)

Endpunkt	Nirmatrelvir/ Ritonavir	Placebo	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	n/N (%)	n/N (%)	
<i>Maßgebliche Analyse</i>			
Gesamtmortalität zu Tag 28			
RKI-mITT2- Population	0/944 (0,0)	12/964 (1,2)	0,04 [0,00; 0,69], 0,027 0,04 [0,00; 0,68], 0,026 -0,01 [-0,02; -0,01], < 0,001
Gesamtmortalität zu Woche 24			
RKI-mITT2- Population	0/944 (0,0)	15/964 (1,6)	0,03 [0,00; 0,55], 0,017 0,03 [0,00; 0,54], 0,017 -0,02 [-0,02; -0,01], < 0,001
Quelle: Zusatzanalysen für die Studie EPIC-HR [49] Der Behandlungseffekt wird durch das Relative Risiko (RR) mit jeweiligem 95%-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 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 (OR) sowie die adjustierte Risikodifferenz (RD) mit dem jeweiligen 95%-KI und zweiseitigem p-Wert dargestellt. Falls ein adjustiertes Modell nicht konvergierte, wurden nicht adjustierte Schätzer mit zugehörigem KI berichtet. 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; RR: Relatives Risiko			

Maßgebliche Analyse

Insgesamt sind keine Patienten im Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm und 12 Patienten (1,2 %) zu Tag 28 bzw. 15 Patienten (1,6 %) zu Woche 24 im Placebo-Arm verstorben (Tabelle 4-23). Für die Gesamtmortalität zu Tag 28 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir (RR [95%-KI]: 0,04 [0,00; 0,69]; p = 0,027). Die Gesamtmortalität

zu Woche 24 zeigte ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir (RR [95%-KI]: 0,03 [0,00; 0,55]; $p = 0,017$).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Nirmatrelvir/Ritonavir vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine ausführliche Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.2 COVID-19-bedingte Aufenthalte in medizinischen Einrichtungen – RCT

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung von COVID-19-bedingte Aufenthalte in medizinischen Einrichtungen

Studie	Operationalisierung
EPIC-HR	<p>COVID-19-bedingte Hospitalisierungen</p> <p><u>Definition:</u> COVID-19-bedingte Hospitalisierungen sind definiert als Aufenthalt von > 24 h mit akuter Versorgung in einem Krankenhaus oder einer ähnlichen Versorgungseinrichtung einschließlich Notaufnahme oder einer temporären Einrichtung zur medizinischen Behandlung von schwerem COVID-19. Dazu gehören auch spezialisierte medizinische Stationen in Pflegeheimen oder betreutem Wohnen.</p> <p><u>Datenerhebung:</u> Einzelheiten zu den COVID-19-bedingten Arztbesuchen (d. h. Krankenhausaufenthalt, Arztpraxis, häusliche Krankenpflege, Telemedizin, Notfallversorgung, Notaufnahme ≤ 24 Stunden, längerer Aufenthalt in einer Pflegeeinrichtung) wurden während der Studienvisiten erfasst, einschließlich Pflegestufe (Intensivstatus) sowie Aufnahme- und Entlassungsdatum (falls zutreffend).</p> <p><u>Datenanalyse:</u> Datenbasis für die Analysen zu COVID-19-bedingten Hospitalisierungen war der 29. April 2022.</p> <p><i>Maßgebliche Analyse anhand der RKI-mITT2-Population</i> Es wurden die Anzahl der Ereignisse sowie die Patienten mit mindestens einem Ereignis pro Behandlungsgruppe sowie die mittlere Änderungsrate der Ereignisse mit zugehörigem 95%-KI angegeben. Das Ratenverhältnis (Rate Ratio) und der zugehörige p-Wert wurden mithilfe eines nach Viruslast zu Baseline, Serologiestatus zu Baseline, Region sowie Behandlung oder geplante Behandlung mit monoklonalen Antikörpern gegen COVID-19 zu Studienbeginn (ja, nein) adjustierten Negativ-Binomial-Modells analysiert. Zusätzlich ging die logarithmierte Anzahl an Tagen der Nachbeobachtung als Offset-Variable der Patienten in das Modell mit ein. Falls ein adjustiertes Modell nicht konvergierte, wurden nicht adjustierte Schätzer mit zugehörigem KI berichtet.</p> <p><i>Sensitivitätsanalysen anhand der mITT-, mITT1- und mITT2-Population</i> Sensitivitätsanalysen erfolgten für die mITT-, mITT1- sowie mITT2-Population äquivalent zur Hauptanalyse der RKI-mITT2-Population. Diese Analysen wurden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.</p> <p><i>Supportive Analysen anhand der RKI-mITT2-Population</i> Ergänzend zur Hauptanalysen wurden auf Basis der RKI-mITT2 Population folgende Analysen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur COVID-19-bedingten Hospitalisierung oder Tod jeglicher Ursache bis Tag 28 (Ereigniszeitanalyse) • Anzahl der Tage auf der Intensivstation (Zähl Datenanalyse) • Aufenthalt auf der Intensivstation (Responderanalyse)
COVID-19: Coronavirus Krankheit 2019; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-to-Treat; RKI: Robert Koch-Institut	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für COVID-19-bedingte Aufenthalte in medizinischen Einrichtungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EPIC-HR	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Analysen wurden anhand der RKI-mITT2-Population durchgeführt, d. h. anhand aller Patienten aus der RKI-Safety-Population. Patienten, die randomisiert wurden und die Studienmedikation nicht entsprechend ihrer Randomisierung erhielten, wurden für die Wirksamkeitsanalyse basierend auf ihrer Randomisierung ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign hatte der Endpunkterheber zum Zeitpunkt der Gabe keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation. Die Beobachtungszeiten (Tabelle 4-26) zwischen beiden Behandlungsarmen unterschieden sich nicht wesentlich voneinander. Die Auswertung des Endpunkts folgte den Vorgaben eines vorab erstellten SAP, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisgesteuert. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, wurden im Rahmen der Analyse der unerwünschten Ereignisse nicht identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-26: Beobachtungsdauer (COVID-19-bedingte Aufenthalte in medizinischen Einrichtungen) – RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

Studie EPIC-HR	Nirmatrelvir/ Ritonavir N = 944	Placebo N = 964
Beobachtungsdauer für Zeit bis zur COVID-19-bedingten Hospitalisierung (Tage)		
MW (SD)	27,0 (4,77)	26,0 (6,47)
Median (Min-Max)	28,0 (1,00-28,00)	28,0 (1,00-28,00)
Beobachtungsdauer für COVID-19-bedingte medizinische Kontakte (inklusive Hospitalisierungen) (Tage)		
MW (SD)	35,8 (5,94)	35,6 (6,19)
Median (Min-Max)	37,0 (1,00-37,00)	37,0 (1,00-37,00)
Quelle: Zusatzanalysen für die Studie EPIC-HR [49] COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; mITT: modified Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie; RKI: Robert Koch-Institut; SD: Standardabweichung		

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

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Anzahl der COVID-19-bedingten Hospitalisierungen – RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR)

Endpunkt	Nirmatrelvir/ Ritonavir			Placebo			Rate Ratio [95%-KI] p-Wert
	Anzahl Ereignisse	n/N (%)	Mittlere Änderungsrate [95%-KI] p-Wert	Anzahl Ereignisse	n/N (%)	Mittlere Änderungsrate [95%-KI] p-Wert	
<i>Maßgebliche Analyse</i>							
Anzahl der COVID-19-bedingten Hospitalisierungen							
RKI-mITT2-Population	10	10/944 (1,1)	0,00 [0,00; 0,00]	61	60/964 (6,2)	0,00 [0,00; 0,00]	0,17 [0,09; 0,33] < 0,001
<p>Quelle: Zusatzanalysen für die Studie EPIC-HR [49]</p> <p>Das Ratenverhältnis (Rate Ratio) und der zugehörige p-Wert wurden mithilfe eines nach Viruslast zu Baseline, Serologiestatus zu Baseline, Region, Behandlung oder geplante Behandlung mit monoklonalen Antikörpern gegen COVID-19 zu Studienbeginn (ja, nein) adjustierten Negativ-Binomial-Modells analysiert. Zusätzlich ging die logarithmierte Anzahl an Tagen der Nachbeobachtung als Offset-Variable der Patienten in das Modell mit ein. Falls ein adjustiertes Modell nicht konvergierte, wurden nicht adjustierte Schätzer mit zugehörigem KI und p-Wert berichtet.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; KI: Konfidenzintervall; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie; mITT: modified Intention-to-Treat; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: Nicht zutreffend; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RKI: Robert Koch-Institut</p>							

Maßgebliche Analyse

Der Anteil an Patienten mit COVID-19-bedingten Hospitalisierungen war im Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm deutlich geringer als im Placebo-Arm (Nirmatrelvir/Ritonavir: 10 Ereignisse; Placebo: 61 Ereignisse). Für die Rate der COVID-19-bedingten Hospitalisierungen zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir (Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,17 [0,09; 0,33]; $p < 0,001$).

Supportive Analysen

Die folgenden Tabellen (Tabelle 4-28, Tabelle 4-29 und Tabelle 4-30) zeigen supportive Analysen zu Zeit bis zur COVID-19-bedingten Hospitalisierung oder Tod jeglicher Ursache bis Tag 28, COVID-19-bedingte medizinische Kontakte (inklusive Hospitalisierungen), Anzahl der Tage auf der Intensivstation sowie Aufenthalt auf der Intensivstation.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Zeit bis zur bis COVID-19-bedingten Hospitalisierung oder Tod jeglicher Ursache bis Tag 28 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]	
<i>Supportive Analyse</i>					
Zeit bis zur COVID-19-bedingten Hospitalisierung oder Tod jeglicher Ursache bis Tag 28 (Tage)					
RKI-mITT2- Population	10/944 (1,1)	NA [NA; NA]	61/964 (6,3)	NA [NA; NA]	0,17 [0,09; 0,34] < 0,001
<p>Quelle: Zusatzanalysen für die Studie EPIC-HR [49]</p> <p>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. 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 dargestellt. Ein HR < 1 zeigte einen Vorteil zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir.</p> <p>Patienten ohne Ereignis wurden bis zu Tag 28 oder bis zum letzten bekannten Lebenstag zensiert.</p> <p>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; NA: Nicht zutreffend; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie; RKI: Robert Koch-Institut; RR: Relatives Risiko</p>					

Supportive Analyse

Ergänzend zur Rate der COVID-19-bedingten Hospitalisierungen wurde die Zeit bis zur COVID-19-bedingten Hospitalisierung oder Tod jeglicher Ursache bis Tag 28 berichtet. Die Analyse zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir (HR [95%-KI]: 0,17 [0,09; 0,34]; $p < 0,001$).

Abbildung 2 zeigt den Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur COVID-19-bedingten Hospitalisierung oder Tod jeglicher Ursache bis Tag 28.

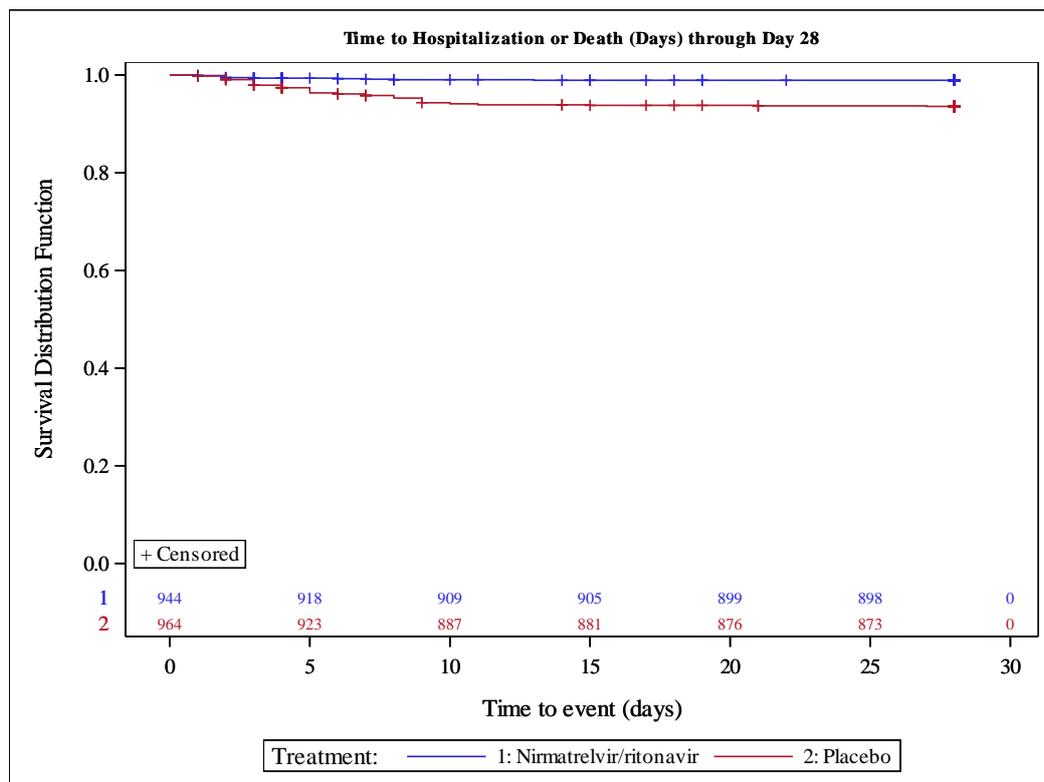


Abbildung 2: Zeit bis zur COVID-19-bedingten Hospitalisierung oder Tod jeglicher Ursache bis Tag 28 (supportive Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

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

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Anzahl der COVID-19-bedingten medizinischen Kontakte (inklusive Hospitalisierungen) und Anzahl der Tage auf der Intensivstation – RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR)

Endpunkt	Nirmatrelvir/ Ritonavir			Placebo			Rate Ratio [95%-KI] p-Wert
	Anzahl Ereignisse	n/N (%)	Mittlere Änderungsrate [95%-KI] p-Wert	Anzahl Ereignisse	n/N (%)	Mittlere Änderungsrate [95%-KI] p-Wert	
<i>Supportive Analyse</i>							
Anzahl der COVID-19-bedingte medizinische Kontakte (inklusive Hospitalisierungen)							
RKI-mITT2-Population	38	23/944 (2,4)	0,00 [0,00; 0,00]	137	84/964 (8,7)	0,01 [0,00; 0,01]	0,29 [0,17; 0,48] < 0,001
Anzahl der Tage auf der Intensivstation							
RKI-mITT2-Population	0	0/944 (0,0)	0,00 [0,00; NA]	127	9/964 (0,9)	0,01 [0,00; 0,02]	0,00 [0,00; NA] 1,000
<p>Quelle: Zusatzanalysen für die Studie EPIC-HR [49]</p> <p>Das Ratenverhältnis (Rate Ratio) und der zugehörige p-Wert wurden mithilfe eines nach Viruslast zu Baseline, Serologiestatus zu Baseline, Region, Behandlung oder geplante Behandlung mit monoklonalen Antikörpern gegen COVID-19 zu Studienbeginn (ja, nein) adjustierten Negativ-Binomial-Modells analysiert. Zusätzlich ging die logarithmierte Anzahl an Tagen der Nachbeobachtung als Offset-Variable der Patienten in das Modell mit ein. Falls ein adjustiertes Modell nicht konvergierte, wurden nicht adjustierte Schätzer mit zugehörigem KI und p-Wert berichtet.</p> <p>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; NA: Nicht zutreffend; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie; RKI: Robert Koch-Institut</p>							

Supportive Analyse

Ergänzend wurden die Anzahl der COVID-19-bedingten medizinischen Kontakte (inklusive Hospitalisierungen) sowie Anzahl der Tage auf der Intensivstation berichtet. Der Anteil an Patienten mit COVID-19-bedingten medizinischen Kontakten (inklusive Hospitalisierungen) war im Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm deutlich geringer als im Placebo-Arm (Nirmatrelvir/Ritonavir: 38 Ereignisse; Placebo: 137 Ereignisse). Für die Rate der COVID-19-bedingten medizinischen Kontakte (inklusive Hospitalisierungen) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir (Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,29 [0,17; 0,48]; $p < 0,001$).

Für die Analyse zur Anzahl der Tage auf der Intensivstation zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,00 [0,00; NA]; $p = 1,000$).

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Aufenthalt auf der Intensivstation aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR)

Endpunkt	Nirmatrelvir/ Ritonavir	Placebo	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	n/N (%)	n/N (%)	
<i>Supportive Analyse</i>			
Aufenthalt auf der Intensivstation			
RKI-mITT2- Population	0/944 (0,0)	9/964 (0,9)	0,05 [0,00; 0,92], 0,044 0,05 [0,00; 0,92], 0,043 -0,01 [-0,02; 0,00], 0,003
<p>Quelle: Zusatzanalysen für die Studie EPIC-HR [49]</p> <p>Der Behandlungseffekt wurde durch das Relative Risiko (RR) mit jeweiligem 95%-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 bei Studienbeginn, Zeit zwischen 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 (OR) sowie die adjustierte Risikodifferenz (RD) mit dem jeweiligen 95%-KI und zweiseitigem p-Wert dargestellt. Falls ein adjustiertes Modell nicht konvergierte, wurden nicht adjustierte Schätzer mit zugehörigem KI berichtet.</p> <p>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</p>			

Supportive Analyse

Insgesamt hatten 9 Patienten (0,9 %) im Placebo-Arm einen Aufenthalt auf der Intensivstation. Im Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm hatte kein Patient einen Aufenthalt auf der Intensivstation (Tabelle 4-30). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir (RR [95%-KI]: 0,05 [0,00; 0,92]; $p = 0,044$).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Nirmatrelvir/Ritonavir vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine ausführliche Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.3 Krankheitsbedingte Symptome – RCT

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung von krankheitsbedingten Symptomen

Studie	Operationalisierung
EPIC-HR	<p>Krankheitsbedingte Symptome</p> <p><u>Definition:</u></p> <p>Die patientenberichtete Symptomatik wurde von den Patienten täglich selbst anhand eines digitalen Patiententagebuchs erhoben. Es wurden die über die letzten 24 Stunden geschätzten Schweregrade der jeweiligen Krankheitssymptome eingetragen. Die Patienten wurden angehalten, die Eintragungen täglich zur etwa gleichen Zeit vorzunehmen und sie erhielten tägliche Erinnerungsbenachrichtigungen. Das Zeitfenster für die täglichen Eintragungen war auf 24 Stunden begrenzt.</p> <p>Die Einstufung des Schweregrades erfolgte für die meisten Symptome auf einer 4-Punkte-Likert-Skala, in der der Wert 0 keinem Auftreten des entsprechenden Symptoms entspricht. Die Werte 1, 2 und 3 kennzeichnen jeweils einen milden, mittelschweren oder schweren Schweregrad des jeweiligen Symptoms. Folgende COVID-19-Symptome floßen in die Erhebung der patientenberichteten Symptomatik ein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Myalgie • Kurzatmigkeit bzw. Schwierigkeiten beim Atmen • Schüttelfrost • Husten • Diarrhö • Heißes oder fiebriges Gefühl (subjektive Wahrnehmung von Fieber) • Kopfschmerzen • Übelkeit • Verstopfte Nase oder laufende Nase • Halsschmerzen • Erbrechen • Fatigue • Verlust des Geruchssinnes • Verlust des Geschmackssinnes <p>Die anhaltende Linderung aller krankheitsbedingten COVID-19-Symptome war definiert als das Ereignis, das am ersten von vier aufeinanderfolgenden Tagen auftrat, an denen alle Symptome, die bei Eintritt in die Studie als mittelschwer oder schwer eingestuft wurden, als leicht oder nicht vorhanden eingestuft wurden und alle Symptome, die bei Eintritt in die Studie als leicht oder nicht vorhanden eingestuft wurden, als nicht vorhanden eingestuft wurden. Der erste Tag des Zeitraums der vier aufeinanderfolgenden Tage galt als Zeitpunkt des Ereignisses.</p> <p>Anhaltender vollständiger Rückgang der Symptome war definiert als das nicht Vorhandensein aller krankheitsbedingten COVID-19-Symptome an vier aufeinanderfolgenden Tagen. Der erste Tag des Zeitraums der vier aufeinanderfolgenden Tage galt als Zeitpunkt des Ereignisses.</p> <p>Es wurden die Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome und die Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome einerseits unabhängig vom Schweregrad und andererseits ausschließlich für die als schwer berichteten Symptome, wiederum jeweils in der Gesamtschau als auch für die Einzelsymptome dargestellt. Zudem wurden die Verschlechterung der Symptome in der Gesamtschau als auch der Einzelsymptome sowie das Auftreten schwerer Symptome dargestellt. Da die im SAP geplanten Analysen lediglich 11 der 14 täglich erhobenen Symptome berücksichtigen, wurden Analysen dargestellt, die alle</p>

14 Symptome (inklusive der Symptome Fatigue, Verlust des Geruchssinnes und Verlust des Geschmackssinnes) berücksichtigen. Die im SAP präspezifizierten Analysen (11 Symptome) wurden im Anhang 4-G dargestellt.

Datenerhebung:

Den Teilnehmern wurde ein elektronisches Handheld-Gerät zur Verfügung gestellt bzw. sie verwendeten ihr eigenes Gerät, um ihre täglichen COVID-19-Symptome, Angaben zur Studienintervention und die Einschätzungen zu den PRO im Studientagebuch aufzuzeichnen. Die Erhebung erfolgte an Tag 1 vor der erstmaligen Gabe der Studienmedikation.

Die Teilnehmer erhielten tägliche Erinnerungen, um die Einträge im Tagebuch eigenständig zu vervollständigen. Das Tagebuch sollte jeden Tag ungefähr zur gleichen Zeit ausgefüllt werden, weshalb die Eintragungen nur innerhalb eines festen Zeitfensters (z. B. 24 Stunden) möglich waren, um eine möglichst genaue Angaben des Teilnehmers zum erhobenen Zeitpunkt zu erhalten.

Datenanalyse:

Datenstand für die Analysen zur patientenberichteten Symptomatik war der 29. April 2022.

Maßgebliche Analyse anhand der RKI-mITT2 Population

Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome und Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome

Die Auswertung erfolgte jeweils als Ereigniszeitanalyse basierend auf der Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines relevanten Ereignisses anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells (Hazard Ratio) 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) sowie Behandlung und die Interaktion zwischen Behandlung*Kovariablen. Ein HR > 1 zeigte einen Vorteil zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir. Zur Bestimmung der medianen Zeit bis zum ersten Auftreten wurden Kaplan-Meier-Schätzer herangezogen. Symptome ohne gemeldeten Schweregrad zu Baseline wurden als „mild“ eingestuft. Tag 25 war der letztmögliche Tag, an dem die Endpunkte der Symptomlinderung und -beseitigung erreicht werden konnte, da Tag 28 den letzten Tag der Symptomerhebung darstellte. Patienten, die für die Behandlung von COVID-19 oder Tod jeglicher Ursache während des 28-Tage-Zeitraums ins Krankenhaus eingeliefert wurden, konnten keine nachhaltige Linderung/ Symptommfreiheit erreichen und wurden zu Tag 25 zensiert. Neben den Analysen unabhängig vom Schweregrad der Symptome zu Studienbeginn wurden zusätzlich Analysen für Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn dargestellt.

Verschlechterung des Status in einem oder mehreren Symptom(en) und Auftreten schwerer Symptome

Die Auswertung erfolgte als Responderanalyse. Der Behandlungseffekt wurde durch das RR mit jeweiligem 95%-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 (OR) sowie die adjustierte Risikodifferenz (RD) mit dem jeweiligen 95%-KI und zweiseitigem p-Wert dargestellt. Falls ein adjustiertes Modell nicht konvergierte, wurden nicht adjustierte Schätzer mit zugehörigem KI und p-Wert berichtet. Symptome ohne gemeldeten Schweregrad zu Baseline wurden als „mild“ eingestuft.

Sensitivitätsanalysen anhand der mITT-, mITT1- und mITT2-Population

Sensitivitätsanalysen erfolgten für die mITT-, mITT1- sowie mITT2-Population äquivalent zur Hauptanalyse der RKI-mITT2-Population. Diese Analysen wurden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt. Zusätzlich wurden MMRM-Analysen auf Basis der RKI-mITT2-Population als

Studie	Operationalisierung
	Sensitivitätsanalysen in Modul 4 präsentiert. Die zugehörigen Verlaufskurven wurden in Anhang 4-G ergänzend dargestellt.
	COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; mITT: modifizierte Intention-to-Treat; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RKI: Robert Koch-Institut; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Krankheitsbedingte Symptome in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EPIC-HR	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Analysen wurden anhand der RKI-mITT2-Population durchgeführt, d. h. anhand aller Patienten aus der RKI-Safety-Population. Patienten, die randomisiert wurden und die Studienmedikation nicht entsprechend ihrer Randomisierung erhielten, wurden für die Wirksamkeitsanalyse basierend auf ihrer Randomisierung ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign hatte der Endpunkterheber zum Zeitpunkt der Gabe keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation. Die Auswertung des Endpunkts folgte den Vorgaben eines vorab erstellten SAP, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisgesteuert. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen konnten, wurden im Rahmen der Analyse nicht identifiziert.

Ergänzend wurden die Beobachtungsdauern beider Behandlungsarme für den Endpunkt Krankheitsbedingte Symptome dargestellt (Tabelle 4-33). Diese unterschieden sich nur geringfügig. Die Rücklaufquote lag für beide Behandlungsgruppen zu allen Zeitpunkten über 70,0 % (Tabelle 4-34).

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-33: Beobachtungsdauern (Krankheitsbedingte Symptome) – RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

Studie EPIC-HR	Nirmatrelvir/ Ritonavir N = 944	Placebo N = 964
Beobachtungsdauer für Krankheitsbedingte Symptome (alle Symptome) (Tage)		
MW (SD)	26,1 (5,63)	25,6 (6,54)
Median (Min-Max)	28,0 (1,00-28,00)	28,0 (1,00-28,00)
Quelle: Zusatzanalysen für die Studie EPIC-HR [49] mITT: modified Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie; RKI: Robert Koch-Institut; SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-34: Rücklaufquote für Krankheitsbedingte Symptome – RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

Zeitpunkt	Nirmatrelvir/ Ritonavir	Placebo
	Patienten mit Erhebung/ Patienten in der Studie (%) ^a	Patienten mit Erhebung/ Patienten in der Studie (%) ^a
Krankheitsbedingte Symptome (alle Symptome)		
Tag 1	876/944 (92,8)	918/964 (95,2)
Tag 2	857/944 (90,8)	889/964 (92,2)
Tag 3	861/944 (91,2)	875/964 (90,8)
Tag 4	844/944 (89,4)	858/964 (89,0)
Tag 5	841/944 (89,1)	845/963 (87,7)
Tag 6	788/944 (83,5)	781/963 (81,1)
Tag 7	766/944 (81,1)	759/963 (78,8)
Tag 8	766/944 (81,1)	754/963 (78,3)
Tag 9	765/944 (81,0)	756/963 (78,5)
Tag 10	757/944 (80,2)	787/959 (82,1)
Tag 11	766/944 (81,1)	781/959 (81,4)
Tag 12	776/944 (82,2)	754/957 (78,8)
Tag 13	787/944 (83,4)	773/955 (80,9)
Tag 14	779/944 (82,5)	787/954 (82,5)

Zeitpunkt	Nirmatrelvir/ Ritonavir	Placebo
	Patienten mit Erhebung/ Patienten in der Studie (%) ^a	Patienten mit Erhebung/ Patienten in der Studie (%) ^a
Tag 15	771/944 (81,7)	782/954 (82,0)
Tag 16	770/944 (81,6)	751/954 (78,7)
Tag 17	765/944 (81,0)	762/954 (79,9)
Tag 18	755/944 (80,0)	755/954 (79,1)
Tag 19	761/944 (80,6)	774/954 (81,1)
Tag 20	748/944 (79,2)	781/954 (81,9)
Tag 21	779/944 (82,5)	765/954 (80,2)
Tag 22	764/944 (80,9)	762/954 (79,9)
Tag 23	752/944 (79,7)	742/954 (77,8)
Tag 24	745/944 (78,9)	748/954 (78,4)
Tag 25	725/944 (76,8)	763/954 (80,0)
Tag 26	737/944 (78,1)	743/953 (78,0)
Tag 27	744/944 (78,8)	758/953 (79,5)
Tag 28	723/944 (76,6)	721/952 (75,7)
Quelle: Zusatzanalysen für die Studie EPIC-HR [49]		
a: Alle Patienten in der Studie, die zum Erhebungszeitpunkt nicht verstorben waren.		
mITT: modified Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie; RKI: Robert Koch-Institut		

Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome 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]	
<i>Maßgebliche Analyse</i>					
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome (Tage)					
RKI-mITT2- Population	588/928 (63,4)	16,00 [15,00; 17,00]	522/955 (54,7)	20,00 [19,00; 22,00]	1,30 [1,16; 1,47] < 0,001
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Myalgie (Tage)					
RKI-mITT2- Population	643/756 (85,1)	6,00 [5,00; 7,00]	595/760 (78,3)	8,00 [7,00; 8,00]	1,30 [1,16; 1,46] < 0,001
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden (Tage)					
RKI-mITT2- Population	357/25 (84,0)	6,00 [5,00; 7,00]	317/435 (72,9)	9,00 [7,00; 10,00]	1,44 [1,23; 1,69] < 0,001
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Schüttelfrost (Tage)					
RKI-mITT2- Population	508/79 (87,7)	3,00 [3,00; 4,00]	455/558 (81,5)	4,00 [4,00; 5,00]	1,27 [1,11; 1,44] < 0,001
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Husten (Tage)					
RKI-mITT2- Population	637/766 (83,2)	8,00 [7,00; 9,00]	602/798 (75,4)	10,00 [9,00; 11,00]	1,27 [1,13; 1,42] < 0,001
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Diarrhö (Tage)					
RKI-mITT2- Population	216/254 (85,0)	5,00 [4,00; 6,00]	199/242 (82,2)	4,00 [3,00; 5,00]	1,04 [0,86; 1,27] 0,671
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Heißes oder fiebriges Gefühl (Tage)					
RKI-mITT2- Population	517/580 (89,1)	3,00 [3,00; 4,00]	475/591 (80,4)	4,00 [4,00; 5,00]	1,33 [1,17; 1,51] < 0,001
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Kopfschmerzen (Tage)					
RKI-mITT2- Population	594/691 (86,0)	5,00 [5,00; 6,00]	553/693 (79,8)	7,00 [6,00; 8,00]	1,25 [1,11; 1,41] < 0,001
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Übelkeit (Tage)					
RKI-mITT2- Population	281/339 (82,9)	5,00 [4,00; 6,00]	271/344 (78,8)	6,00 [4,00; 7,00]	1,15 [0,97; 1,36] 0,111

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

Endpunkt	Nirmatrelvir/ Ritonavir		Placebo		HR [95%-KI] p-Wert
	n/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Verstopfte oder laufende Nase (Tage)					
RKI-mITT2- Population	577/659 (87,6)	6,00 [5,00; 6,00]	513/653 (78,6)	7,00 [7,00; 8,00]	1,32 [1,17; 1,50] < 0,001
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Halsschmerzen (Tage)					
RKI-mITT2- Population	452/514 (87,9)	5,00 [4,00; 5,00]	427/538 (79,4)	6,00 [5,00; 7,00]	1,36 [1,19; 1,56] < 0,001
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Erbrechen (Tage)					
RKI-mITT2- Population	99/119 (83,2)	3,00 [2,00; 4,00]	98/121 (81,0)	3,00 [2,00; 5,00]	1,12 [0,83; 1,50] 0,461
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Fatigue (Tage)					
RKI-mITT2- Population	671/812 (82,6)	8,00 [7,00; 9,00]	629/837 (75,1)	9,00 [8,00; 11,00]	1,30 [1,17; 1,46] < 0,001
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Verlust des Geruchssinnes (Tage)					
RKI-mITT2- Population	370/511 (72,4)	10,00 [9,00; 11,00]	340/539 (63,1)	13,00 [12,00; 15,00]	1,32 [1,13; 1,53] < 0,001
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Verlust des Geschmackssinnes (Tage)					
RKI-mITT2- Population	367/492 (74,6)	10,00 [9,00; 11,00]	332/517 (64,2)	14,00 [13,00; 16,00]	1,40 [1,20; 1,63] < 0,001
Quelle: Zusatzanalysen für die Studie EPIC-HR [49]					
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. 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 Ereignis wurden bis zu Tag 28 oder bis zum letzten bekannten Lebenstag zensiert.					
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; RKI: Robert Koch-Institut; RR: Relatives Risiko					

Maßgebliche Analyse

Für die Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome betrug die mediane Dauer im Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm 16 Tage und 20 Tage im Placebo-Arm. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Patienten im Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm (HR [95%-KI]: 1,30 [1,16; 1,47]; $p < 0,001$).

Hinsichtlich der Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome zeigte sich für fast alle Symptome ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten des Nirmatrelvir/Ritonavir-Armes (Myalgie: HR [95%-KI]: 1,30 [1,16; 1,46]; $p < 0,001$; Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden: HR [95%-KI]: 1,44 [1,23; 1,69]; $p < 0,001$; Schüttelfrost: HR [95%-KI]: 1,27 [1,11; 1,44]; $p < 0,001$; Husten: HR [95%-KI]: 1,27 [1,13; 1,42]; $p < 0,001$; Heißes oder fiebriges Gefühl: HR [95%-KI]: 1,33 [1,17; 1,51]; $p < 0,001$; Kopfschmerzen: HR [95%-KI]: 1,25 [1,11; 1,41]; $p < 0,001$; verstopfte oder laufende Nase: HR [95%-KI]: 1,32 [1,17; 1,50]; $p < 0,001$; Halsschmerzen: HR [95%-KI]: 1,36 [1,19; 1,56]; $p < 0,001$; Fatigue: HR [95%-KI]: 1,30 [1,17; 1,46]; $p < 0,001$; Verlust des Geruchssinnes: HR [95%-KI]: 1,32 [1,13; 1,53]; $p < 0,001$; Verlust des Geschmackssinnes: HR [95%-KI]: 1,40 [1,20; 1,63]; $p < 0,001$).

Es zeigte sich lediglich für die Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Abbildung 3 bis Abbildung 17 zeigen die Kaplan-Meier-Plots für die Zeit bis zur anhaltenden Linderung krankheitsbedingter Symptome.

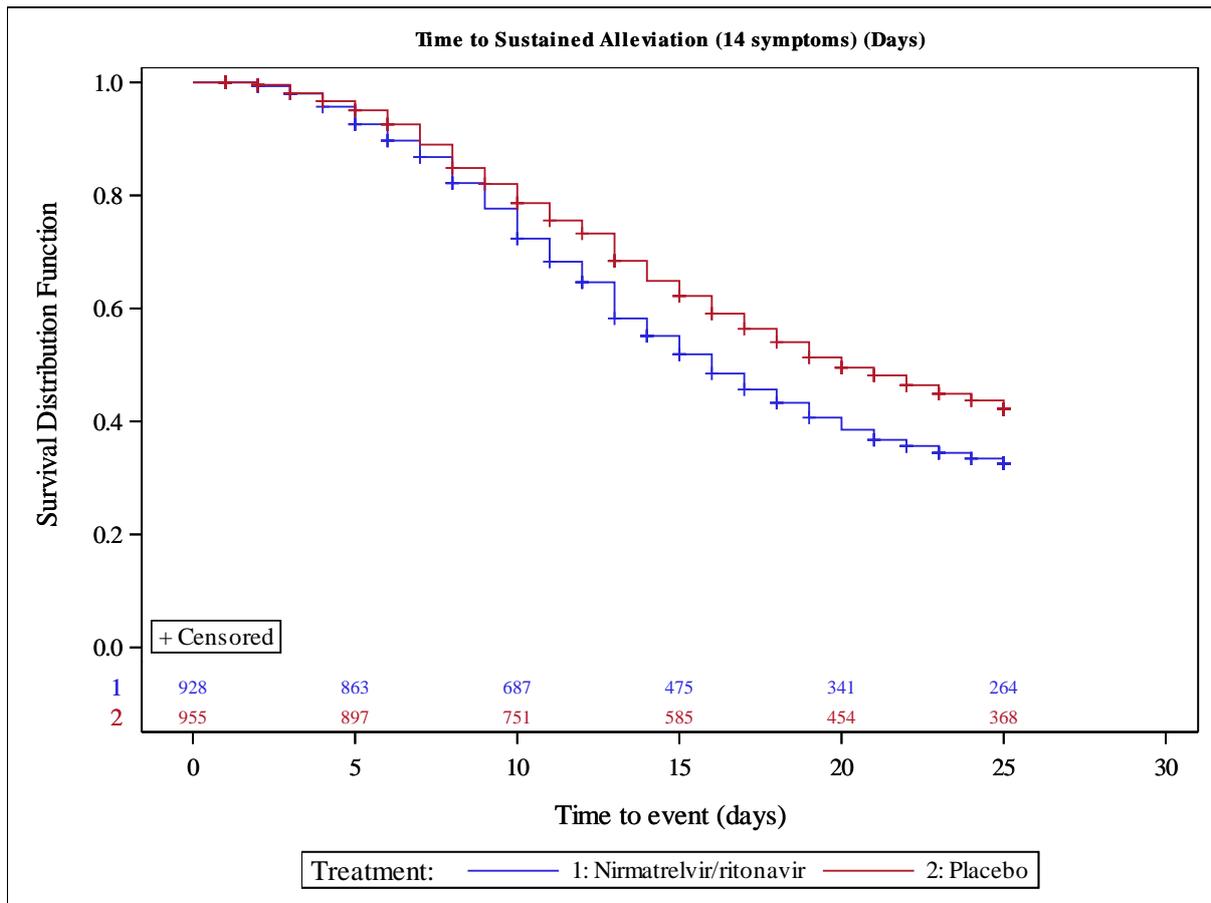


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome (Tage) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

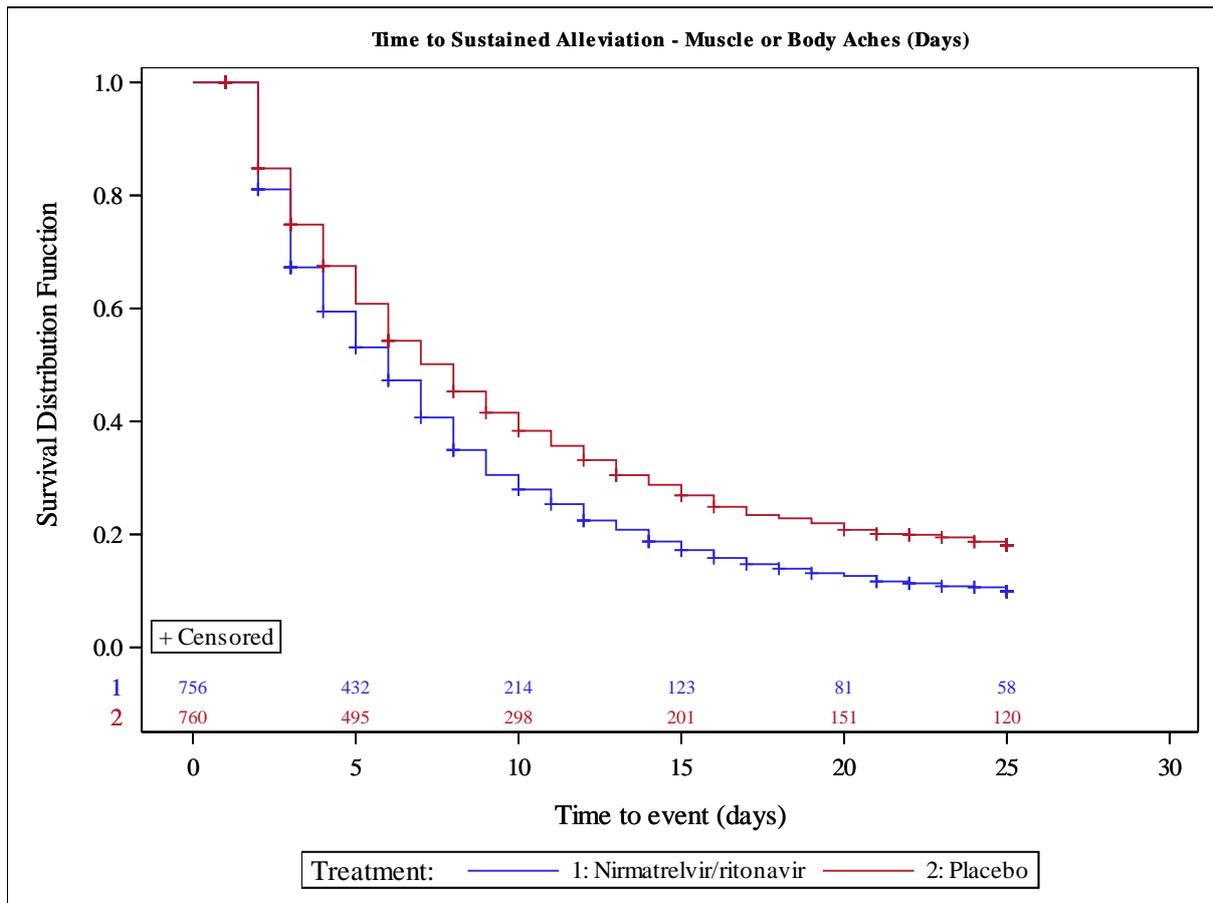


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Myalgie (Tage) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

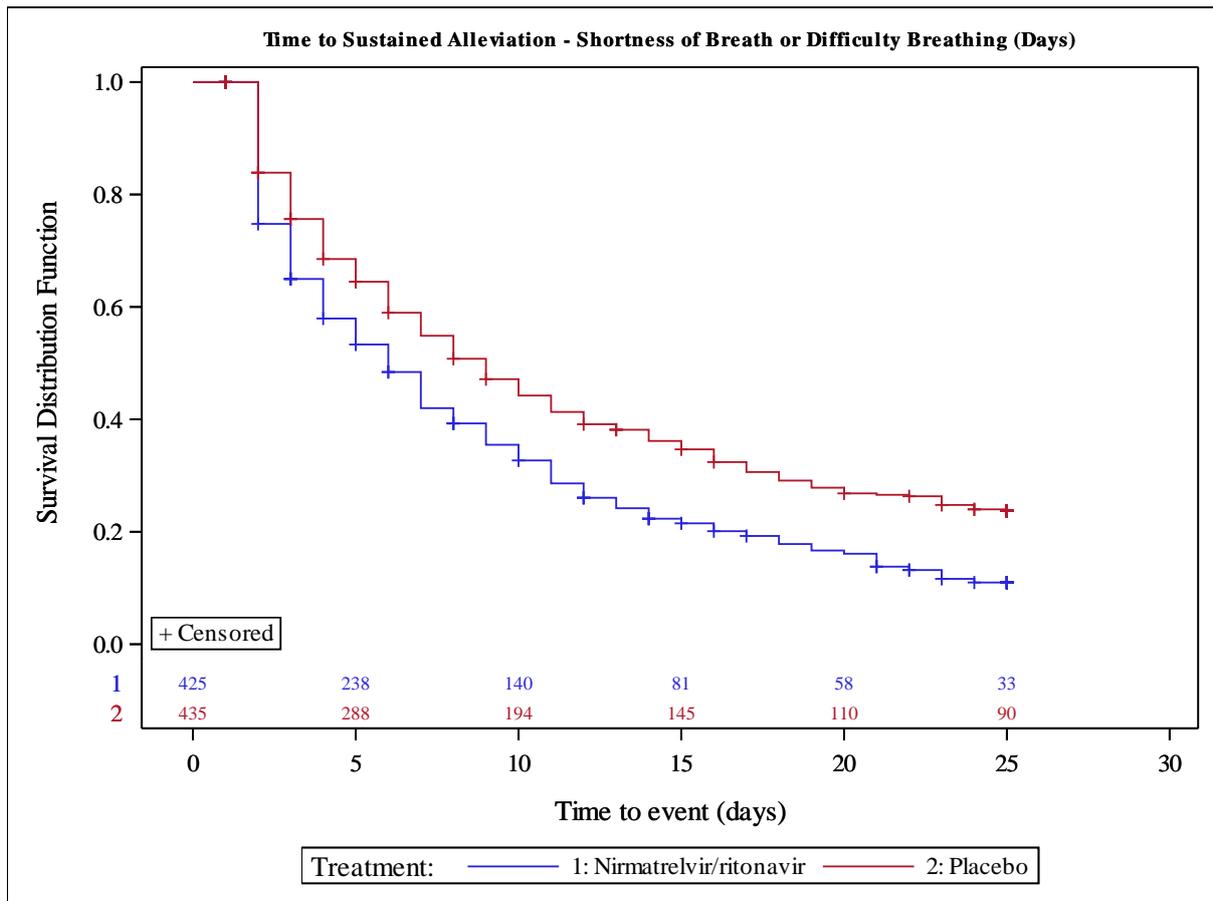


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden (Tage) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

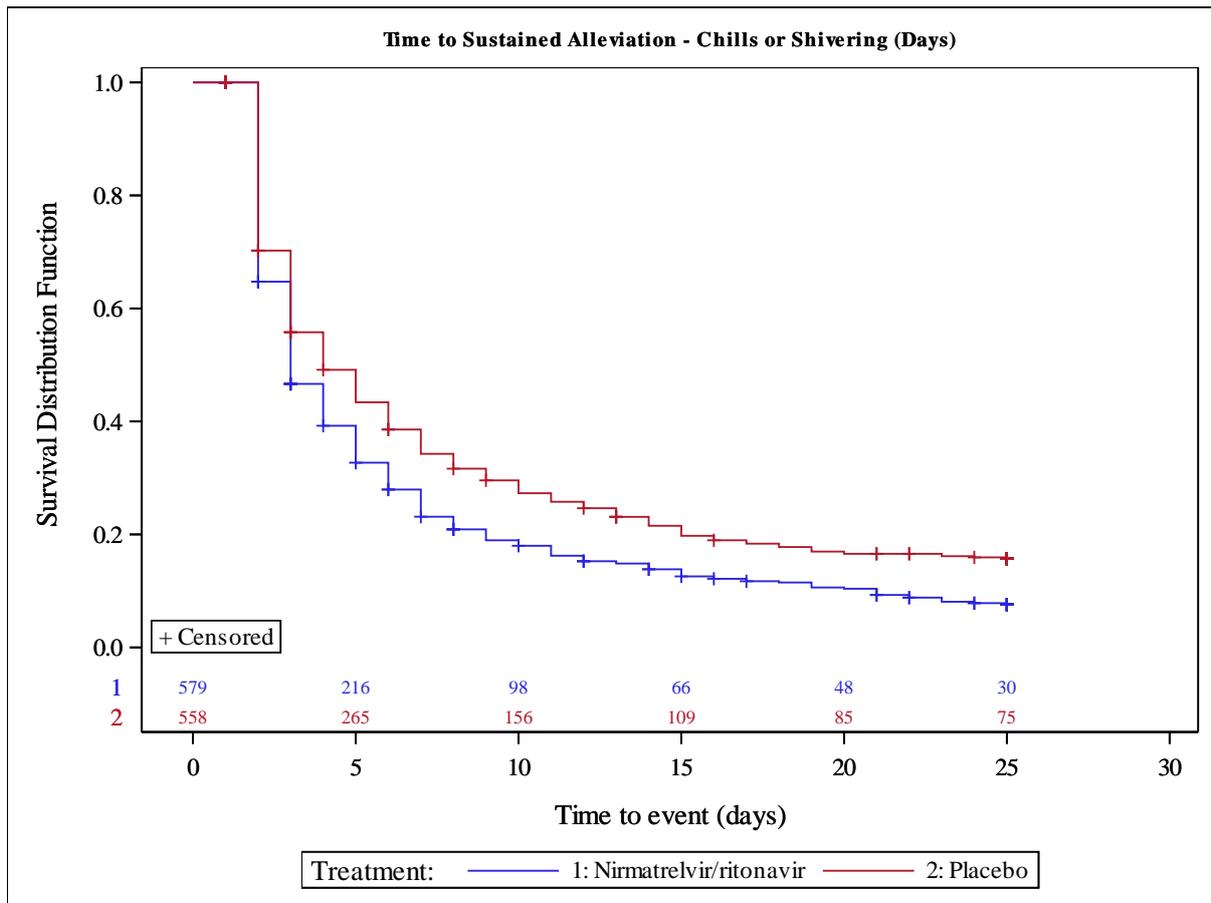


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Schüttelfrost (Tage) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

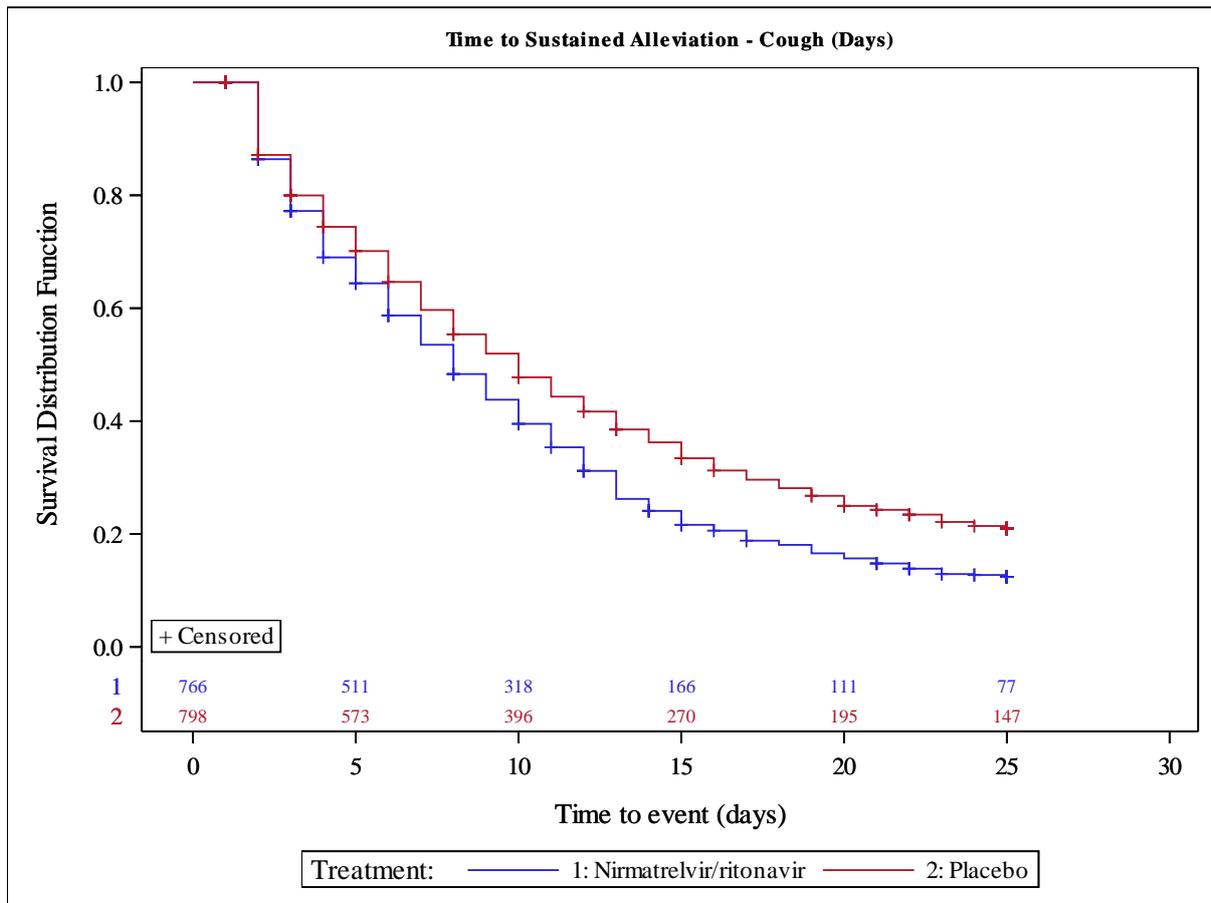


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Husten (Tage) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

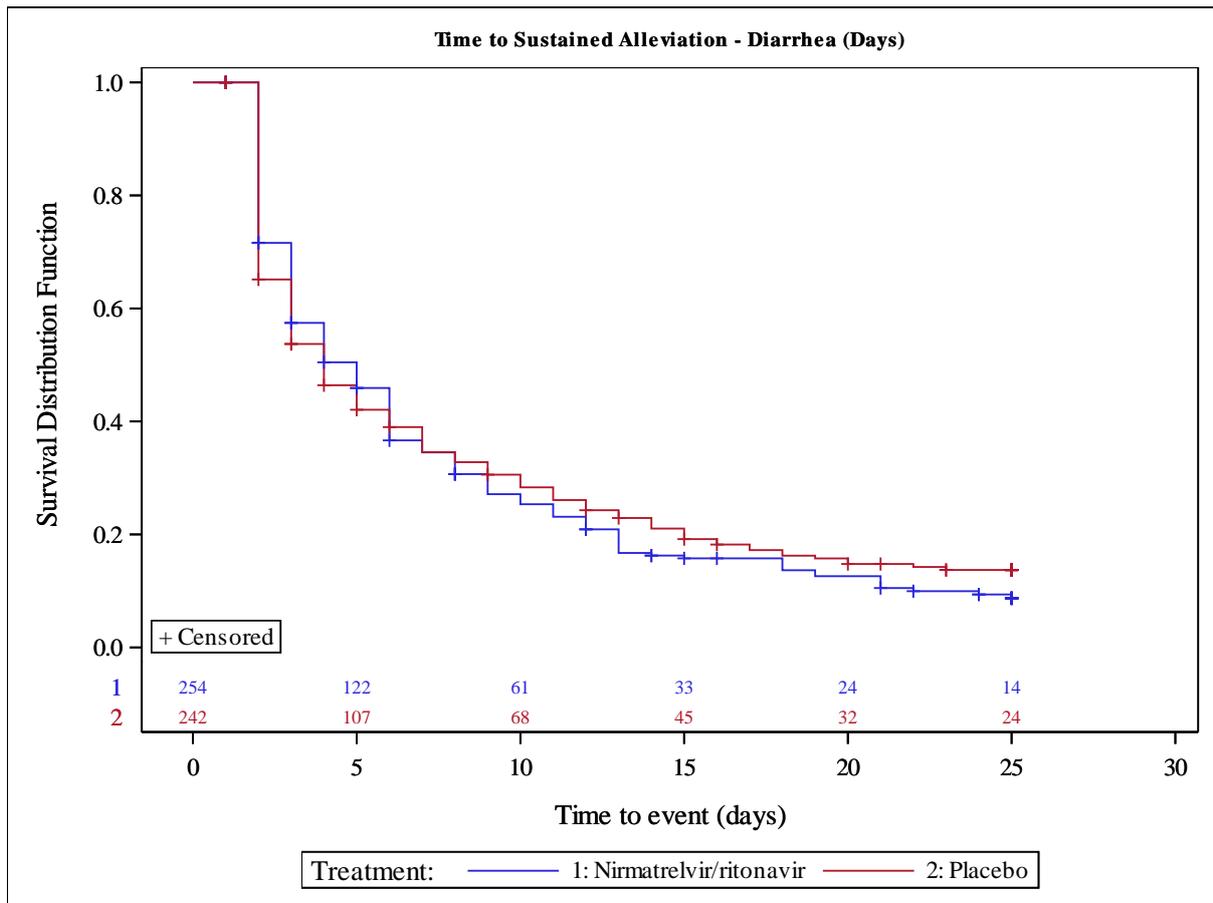


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Diarrhö (Tage) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

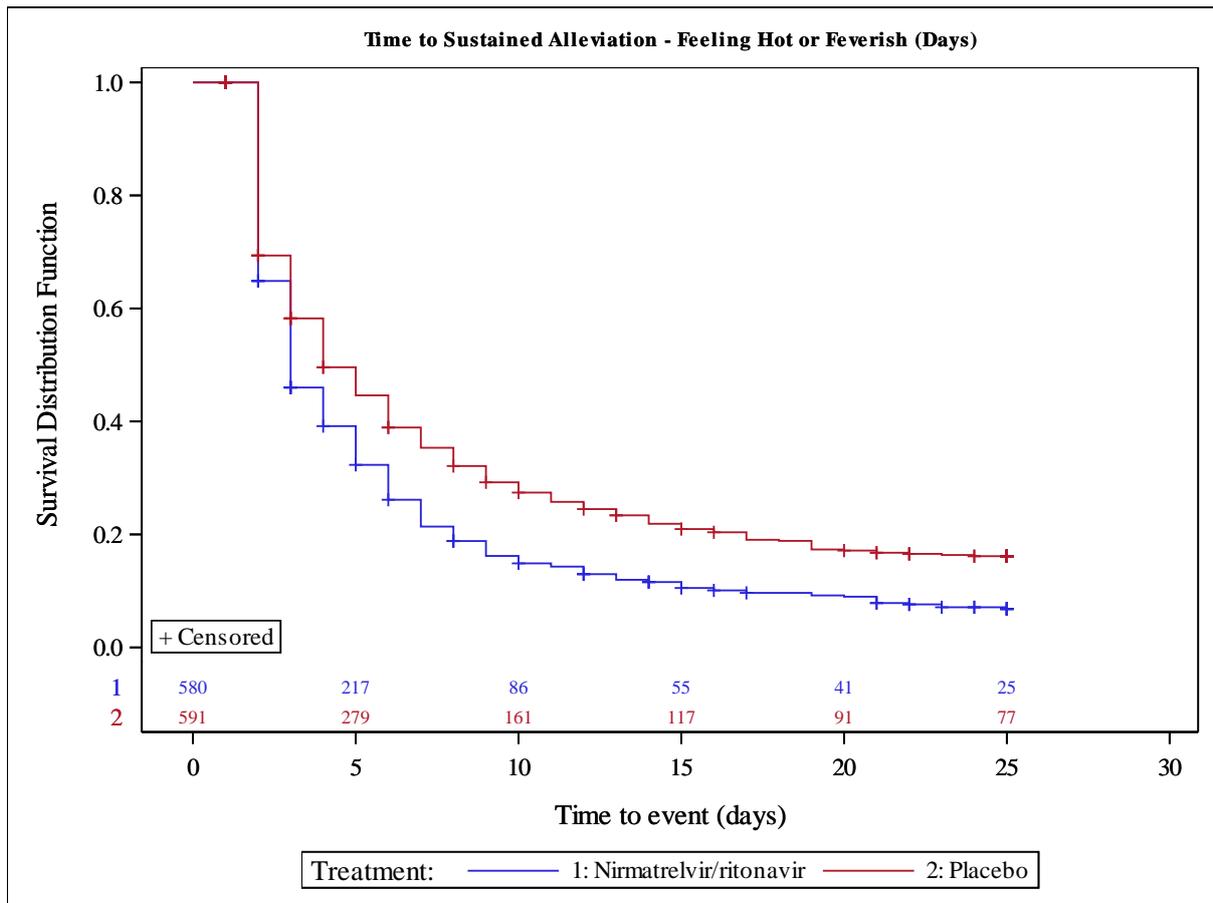


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Heißes oder fiebriges Gefühl (Tage) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

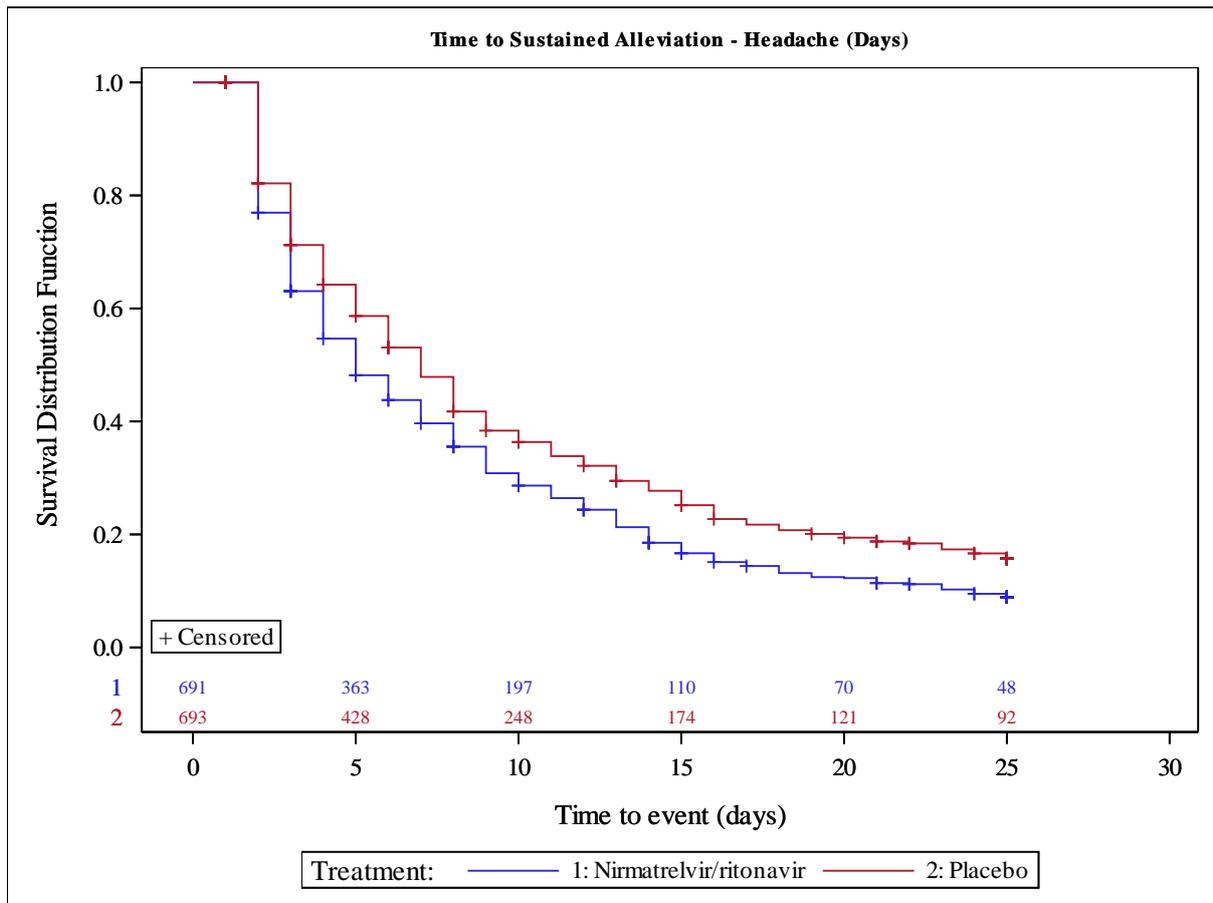


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Kopfschmerzen (Tage) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

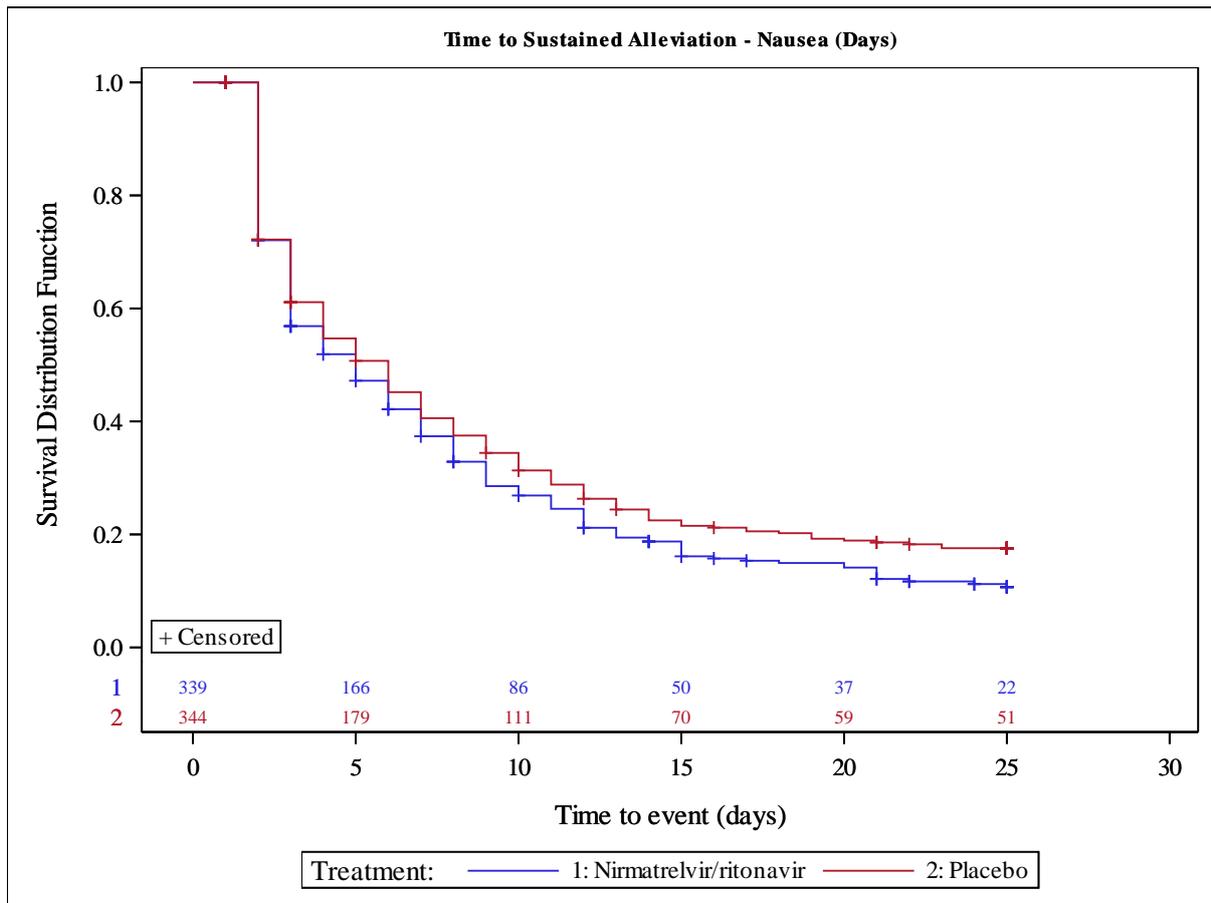


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Übelkeit (Tage) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

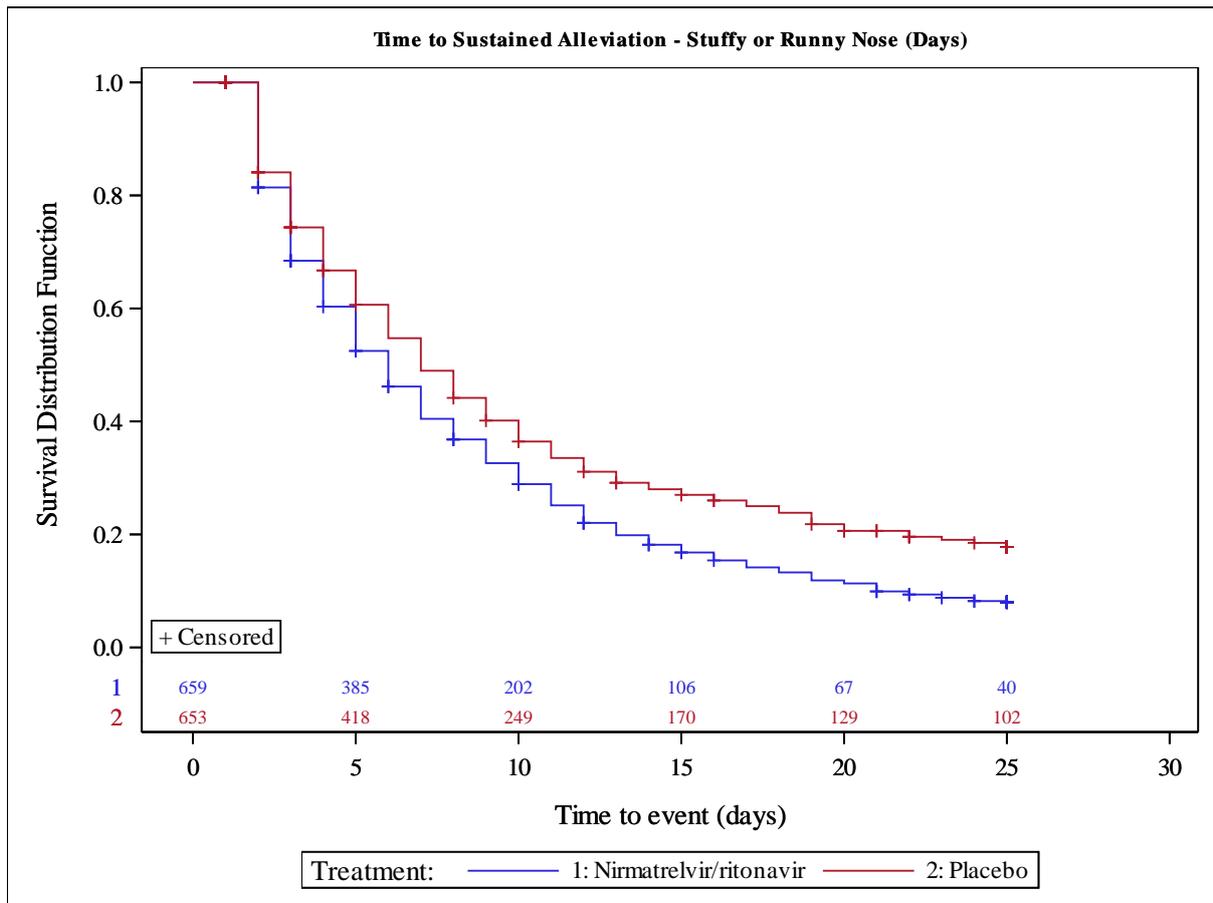


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Verstopfte oder laufende Nase (Tage) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

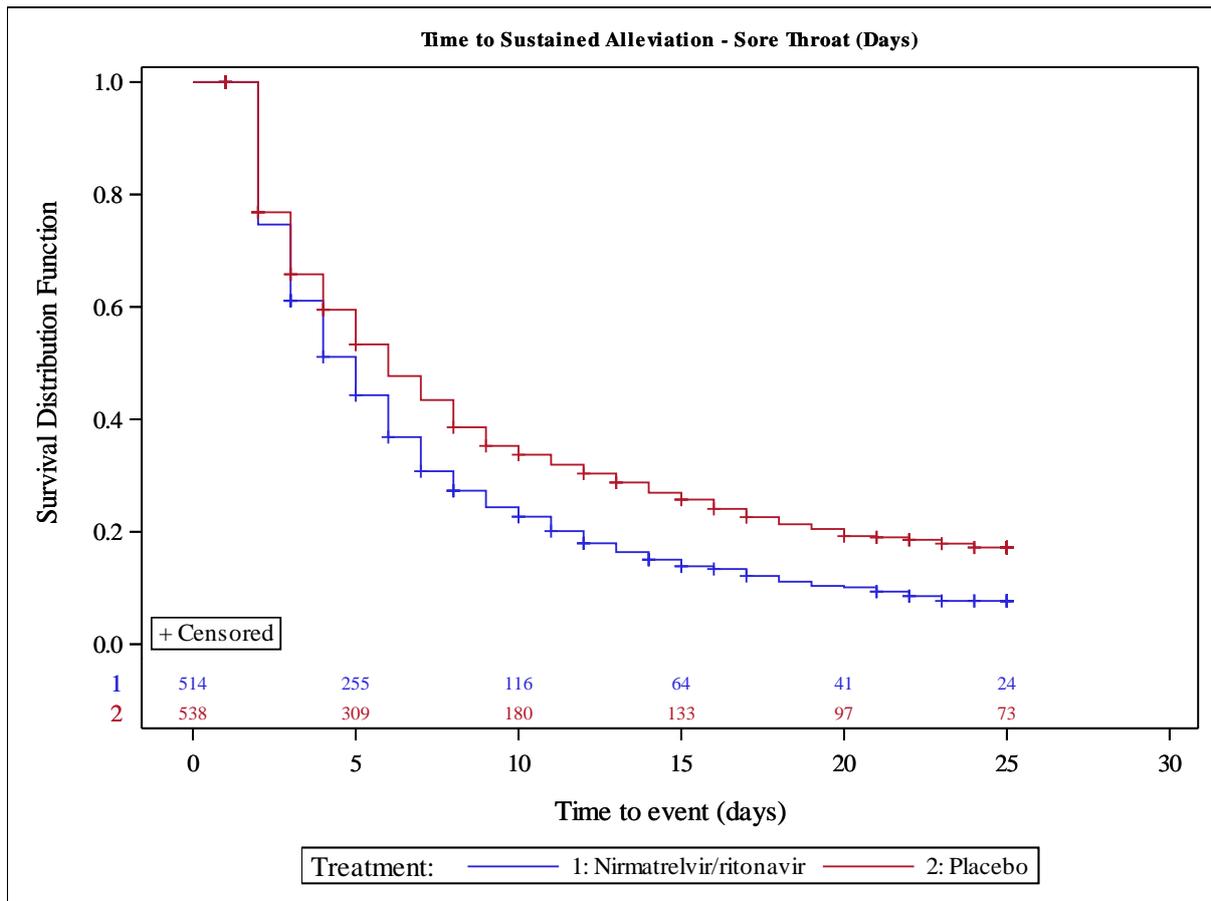


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Halsschmerzen (Tage) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

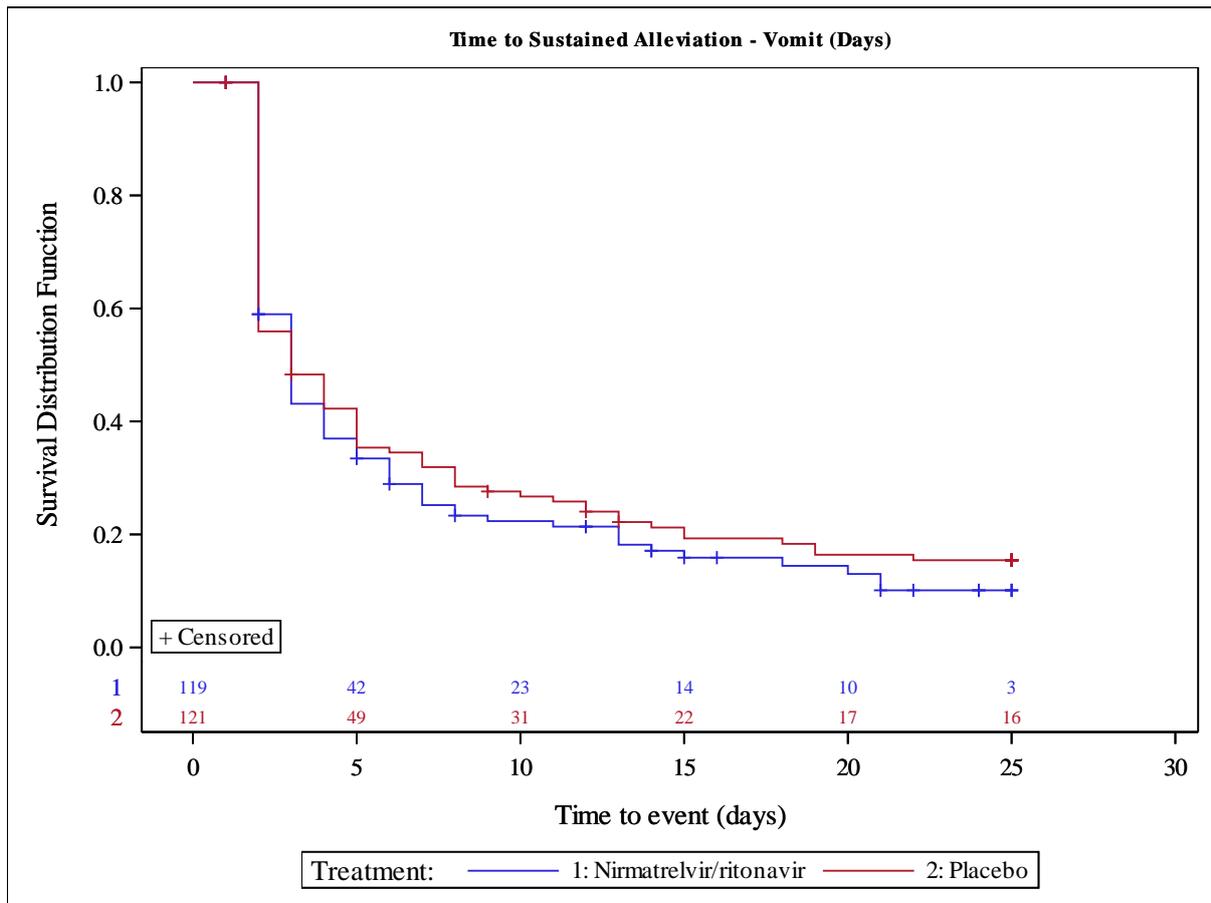


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Erbrechen (Tage) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

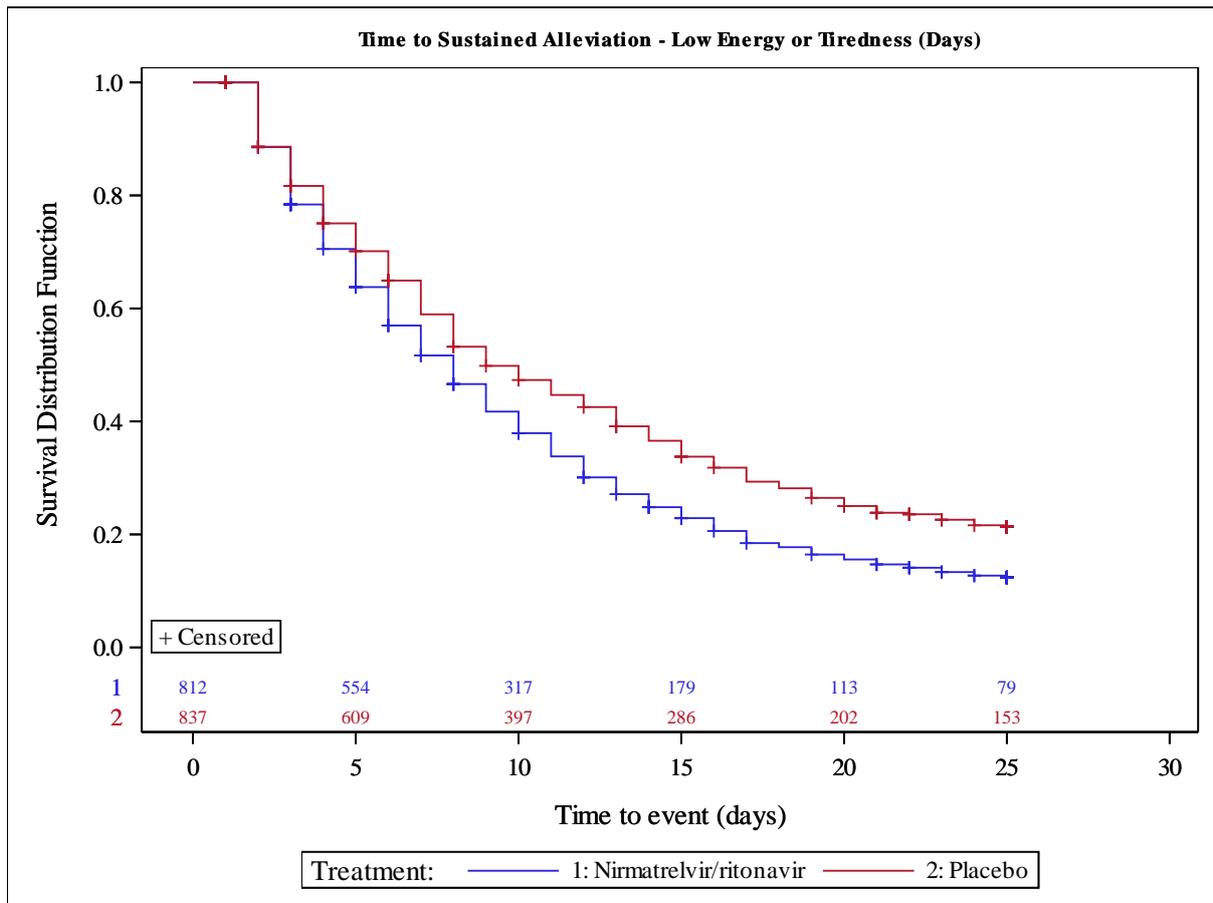


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Fatigue (Tage) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

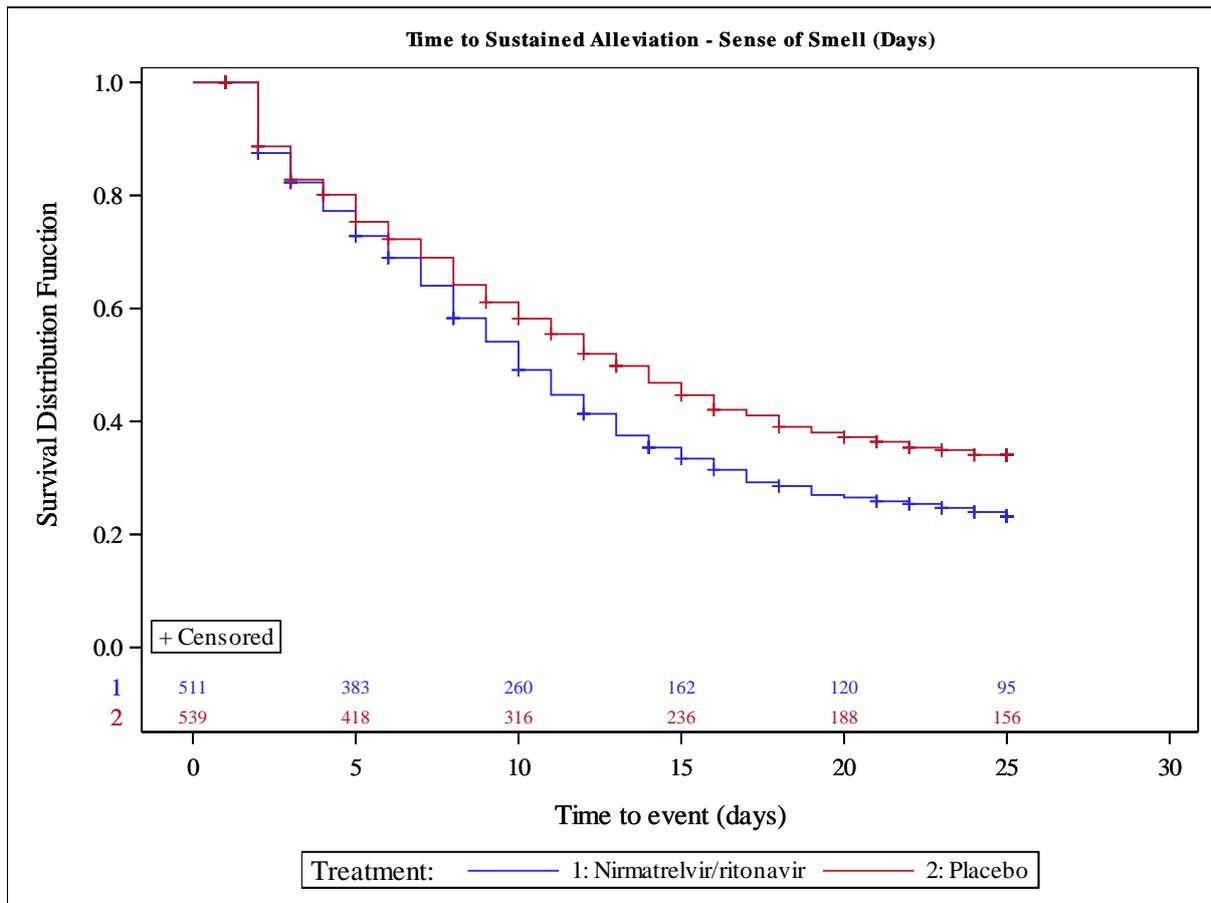


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Verlust des Geruchssinnes (Tage) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

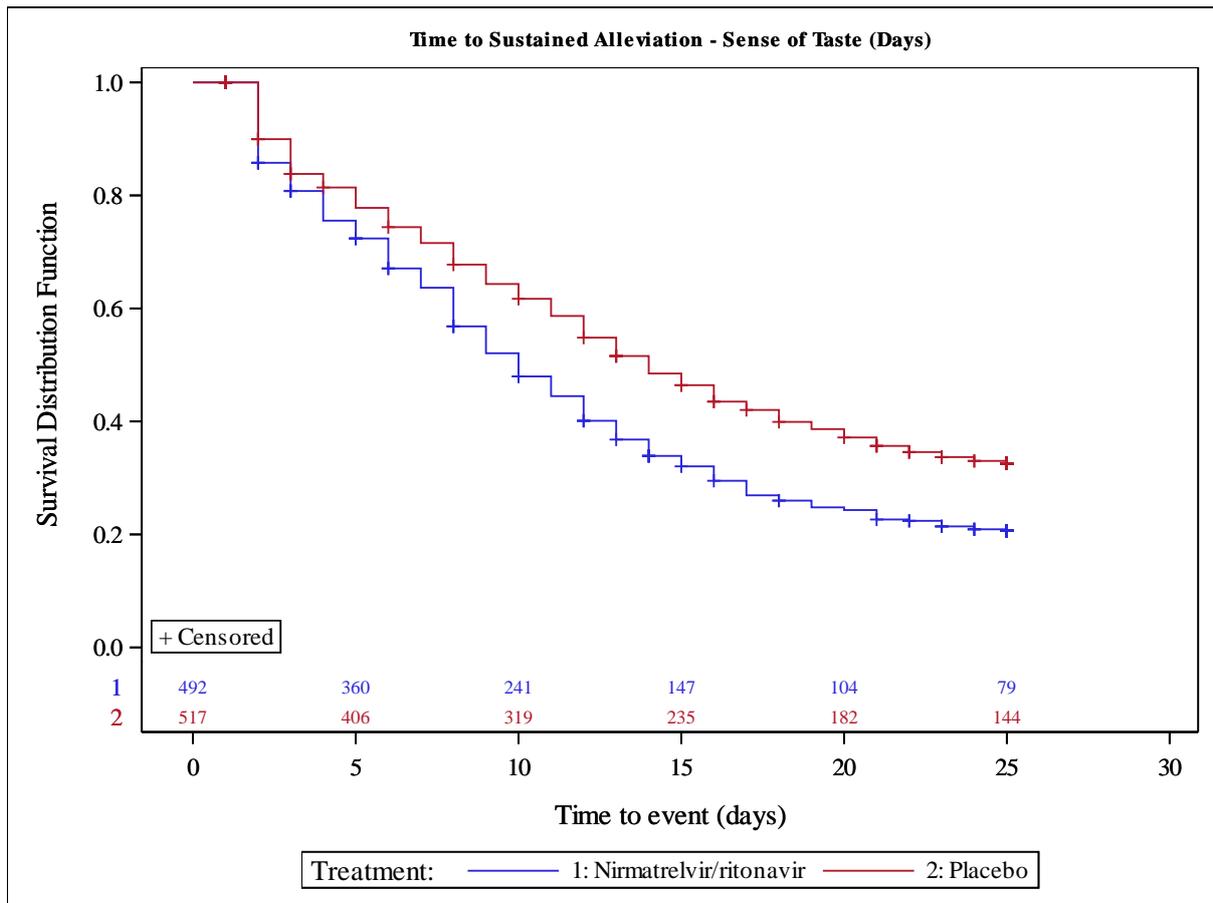


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Verlust des Geschmackssinnes (Tage) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) 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]	
<i>Maßgebliche Analyse</i>					
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)					
RKI-mITT2- Population	306/392 (78,1)	7,00 [6,00; 8,00]	270/377 (71,6)	10,00 [8,00; 12,00]	1,26 [1,07; 1,49] 0,007
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Myalgie (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)					
RKI-mITT2- Population	71/83 (85,5)	4,00 [4,00; 6,00]	56/71 (78,9)	8,00 [5,00; 10,00]	1,47 [1,01; 2,13] 0,045
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)					
RKI-mITT2- Population	6/9 (66,7)	6,00 [2,00; 12,00]	1/8 (12,5)	NA [19,00; NA]	<u>RR</u> : 5,33 [0,81; 35,33] 0,083
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Schüttelfrost (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)					
RKI-mITT2- Population	42/47 (89,4)	3,00 [2,00; 3,00]	29/37 (78,4)	3,00 [3,00; 6,00]	1,39 [0,84; 2,31] 0,204
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Husten (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)					
RKI-mITT2- Population	40/48 (83,3)	5,00 [4,00; 8,00]	31/48 (64,6)	16,00 [8,00; 20,00]	1,80 [1,08; 3,02] 0,024
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Diarrhö (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)					
RKI-mITT2- Population	14/17 (82,4)	5,00 [2,00; 13,00]	9/10 (90,0)	10,50 [2,00; 15,00]	0,70 [0,25; 1,96] 0,501
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Heißes oder fiebriges Gefühl (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)					
RKI-mITT2- Population	40/44 (90,9)	3,00 [2,00; 3,00]	32/42 (76,2)	5,00 [3,00; 8,00]	1,73 [1,04; 2,87] 0,035

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

Endpunkt	Nirmatrelvir/ Ritonavir		Placebo		HR [95%-KI] p-Wert
	n/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Kopfschmerzen (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)					
RKI-mITT2- Population	71/79 (89,9)	3,00 [3,00; 4,00]	56/70 (80,0)	7,00 [5,00; 12,00]	1,44 [0,98; 2,10] 0,061
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Übelkeit (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)					
RKI-mITT2- Population	14/16 (87,5)	9,50 [3,00; 13,00]	13/18 (72,2)	9,00 [3,00; 10,00]	1,02 [0,40; 2,56] 0,974
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Verstopfte oder laufende Nase (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)					
RKI-mITT2- Population	23/28 (82,1)	6,00 [3,00; 11,00]	28/32 (87,5)	9,00 [5,00; 12,00]	0,83 [0,44; 1,57] 0,570
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Halsschmerzen (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)					
RKI-mITT2- Population	21/26 (80,8)	4,00 [2,00; 7,00]	19/26 (73,1)	9,00 [5,00; 17,00]	1,75 [0,85; 3,61] 0,129
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Erbrechen (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)					
RKI-mITT2- Population	2/3 (66,7)	15,00 [11,00; NA]	1/2 (50,0)	NA [2,00; NA]	0,98 [0,09; 10,98] 0,983
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Fatigue (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)					
RKI-mITT2- Population	74/96 (77,1)	7,00 [5,00; 11,00]	64/93 (68,8)	12,00 [9,00; 16,00]	1,44 [1,00; 2,09] 0,052
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Verlust des Geruchssinnes (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)					
RKI-mITT2- Population	187/240 (77,9)	8,00 [7,00; 9,00]	160/232 (69,0)	10,00 [8,00; 12,00]	1,27 [1,02; 1,58] 0,031
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Verlust des Geschmackssinnes (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)					
RKI-mITT2- Population	167/208 (80,3)	7,00 [6,00; 8,00]	134/194 (69,1)	11,00 [8,00; 13,00]	1,40 [1,10; 1,79] 0,006

Endpunkt	Nirmatrelvir/ Ritonavir		Placebo		HR [95%-KI] p-Wert
	n/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	
Quelle: Zusatzanalysen für die Studie EPIC-HR [49]					
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 Ereignis wurden bis zu Tag 28 oder bis zum letzten bekannten Lebenstag zensiert.					
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; NA: Nicht zutreffend; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie; RKI: Robert Koch-Institut; RR: Relatives Risiko					

Maßgebliche Analyse

Für die Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) betrug die mediane Dauer im Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm 7 Tage und 10 Tage im Placebo-Arm. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Patienten im Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm (HR [95%-KI]: 1,26 [1,07; 1,49]; $p = 0,007$).

Hinsichtlich der Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) zeigten sich für die Symptome Myalgie, Husten, Heißes oder fiebriges Gefühl, sowie für Verlust des Geruchssinnes und Verlust des Geschmackssinnes statistisch signifikante Effekte zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir (Myalgie: HR [95%-KI]: 1,47 [1,01; 2,13]; $p = 0,045$; Husten: HR [95%-KI]: 1,80 [1,08; 3,02]; $p = 0,024$; Heißes oder fiebriges Gefühl: HR [95%-KI]: 1,73 [1,04; 2,87]; $p = 0,035$; Verlust des Geruchssinnes: HR [95%-KI]: 1,27 [1,02; 1,58]; $p = 0,031$; Verlust des Geschmackssinnes: HR [95%-KI]: 1,40 [1,10; 1,79]; $p = 0,006$).

Für die Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) zeigte sich für die Einzelsymptome Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden, Schüttelfrost, Diarrhö, Kopfschmerzen, Übelkeit, verstopfte oder laufende Nase, Halsschmerzen, Erbrechen und Fatigue kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Abbildung 18 bis Abbildung 32 zeigen die Kaplan-Meier-Plots für die Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn).

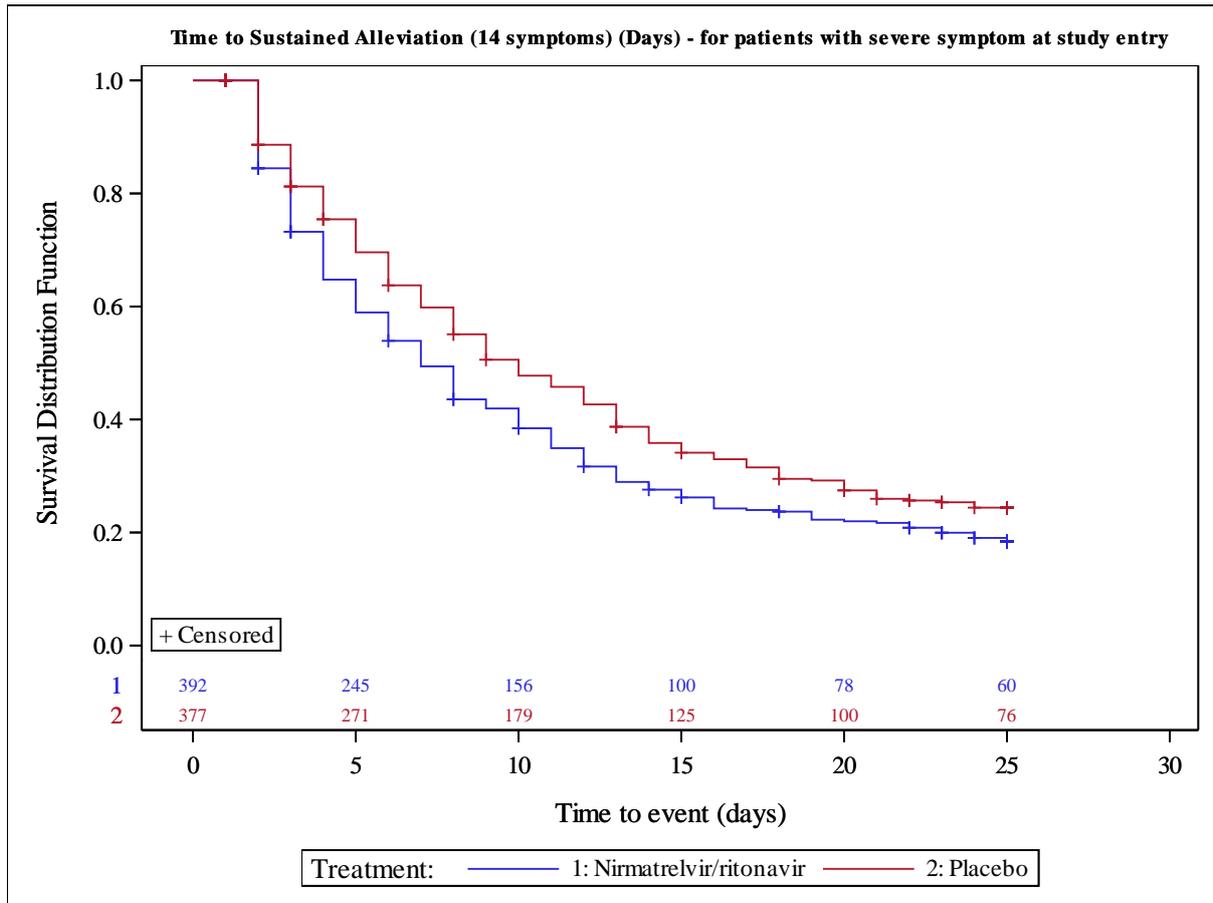


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

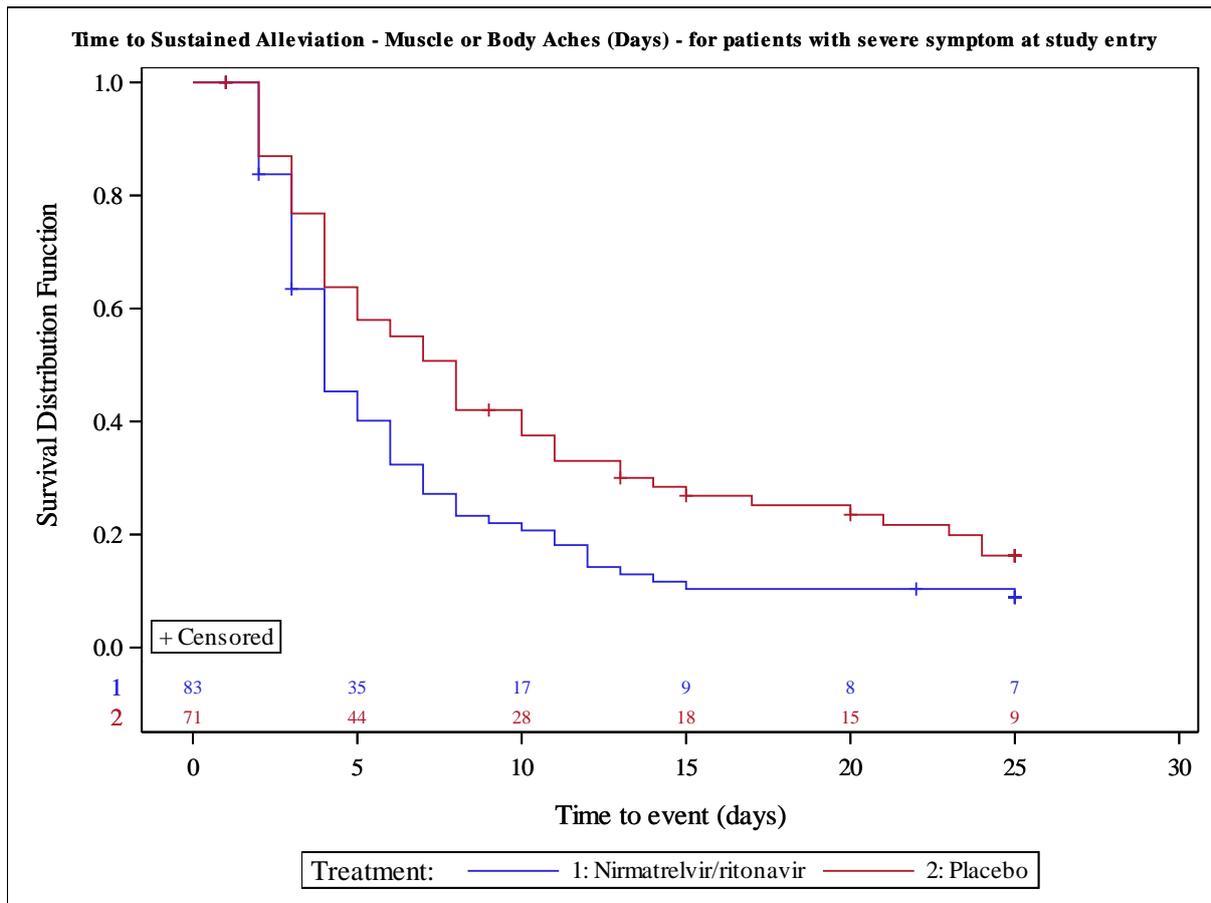


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Myalgie (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

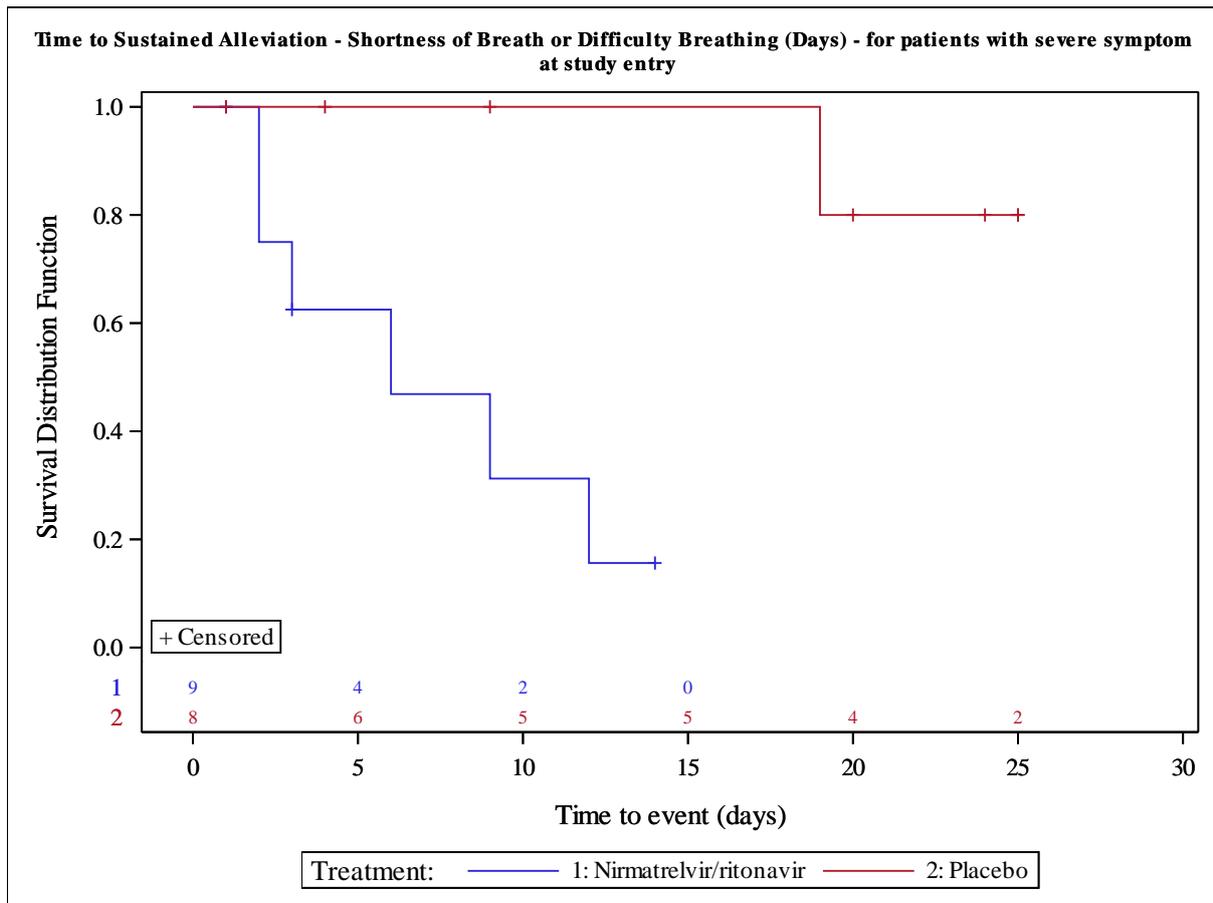


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

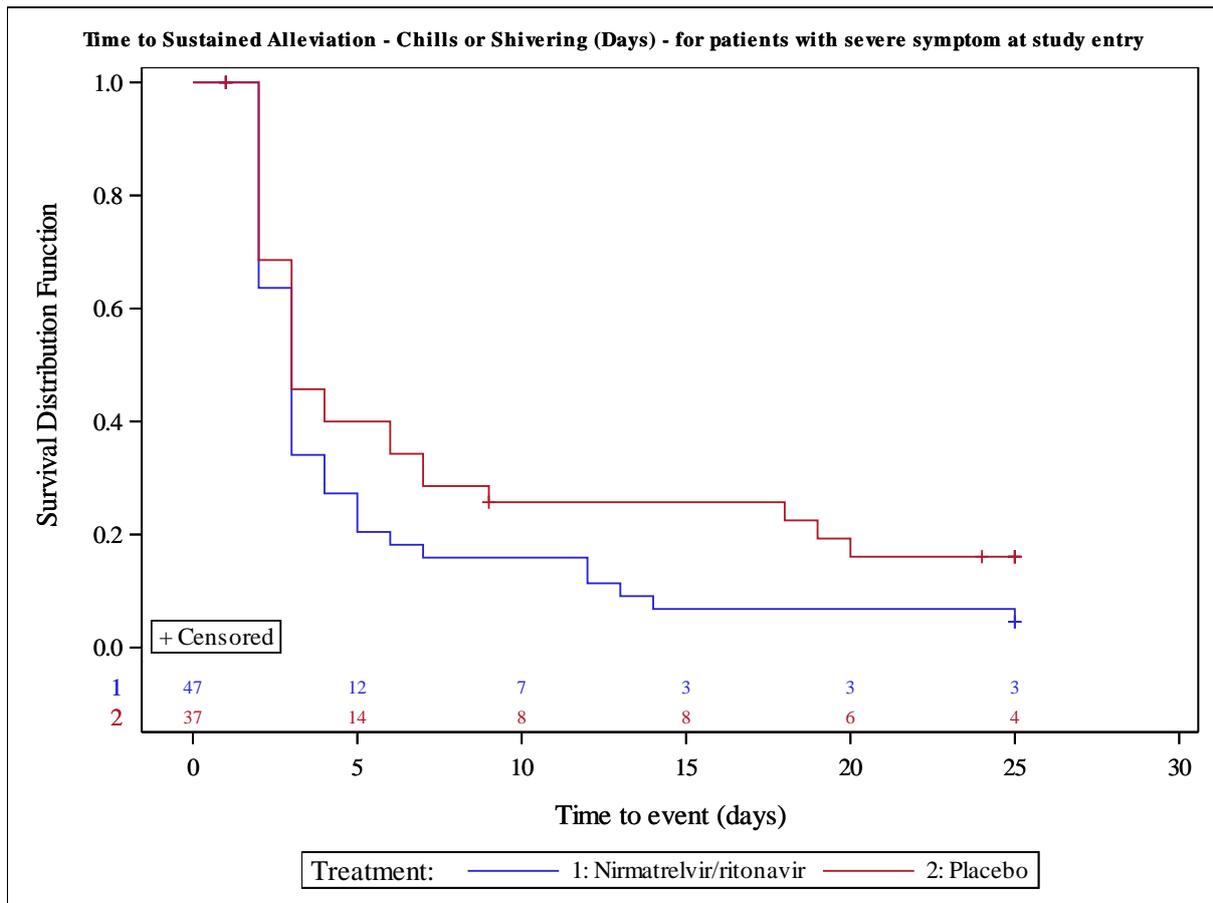


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Schüttelfrost (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

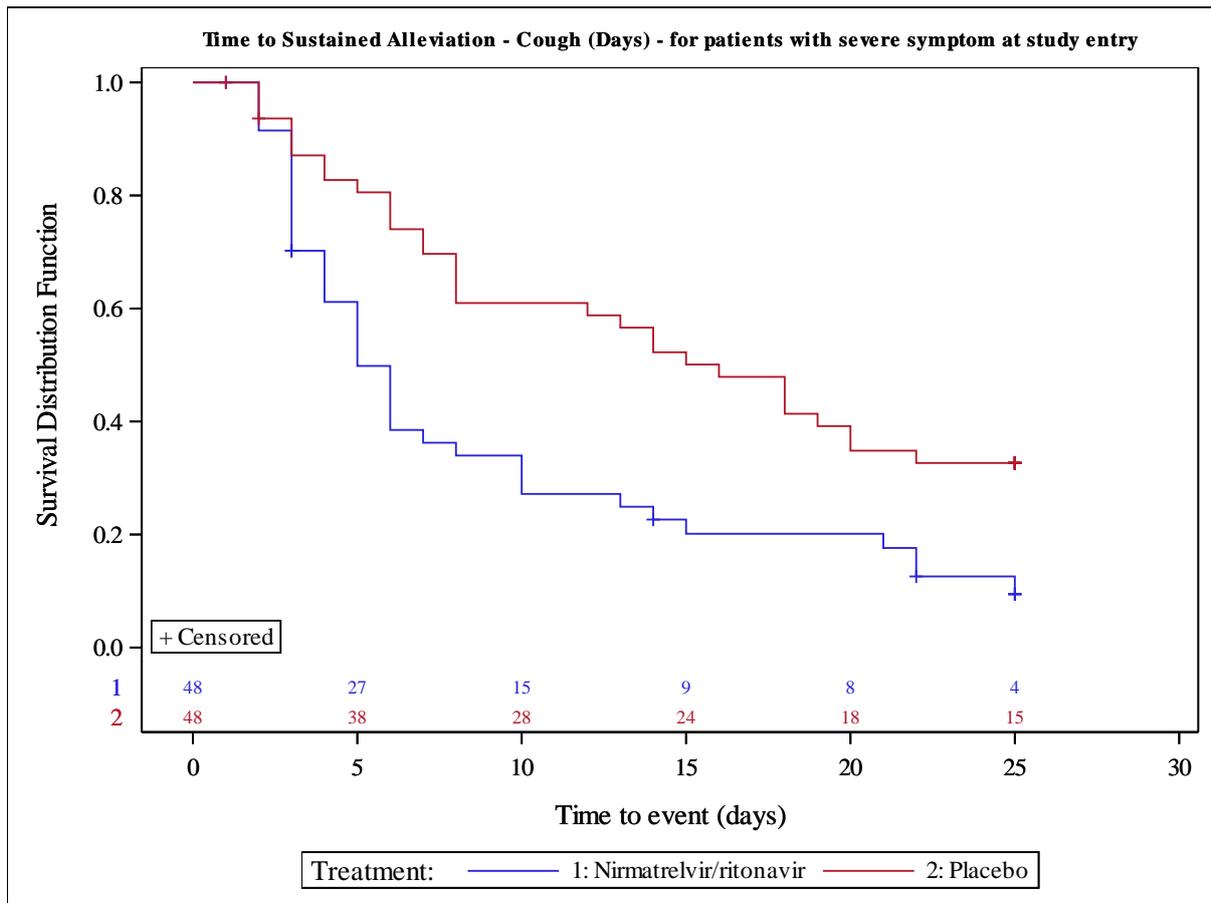


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Husten (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

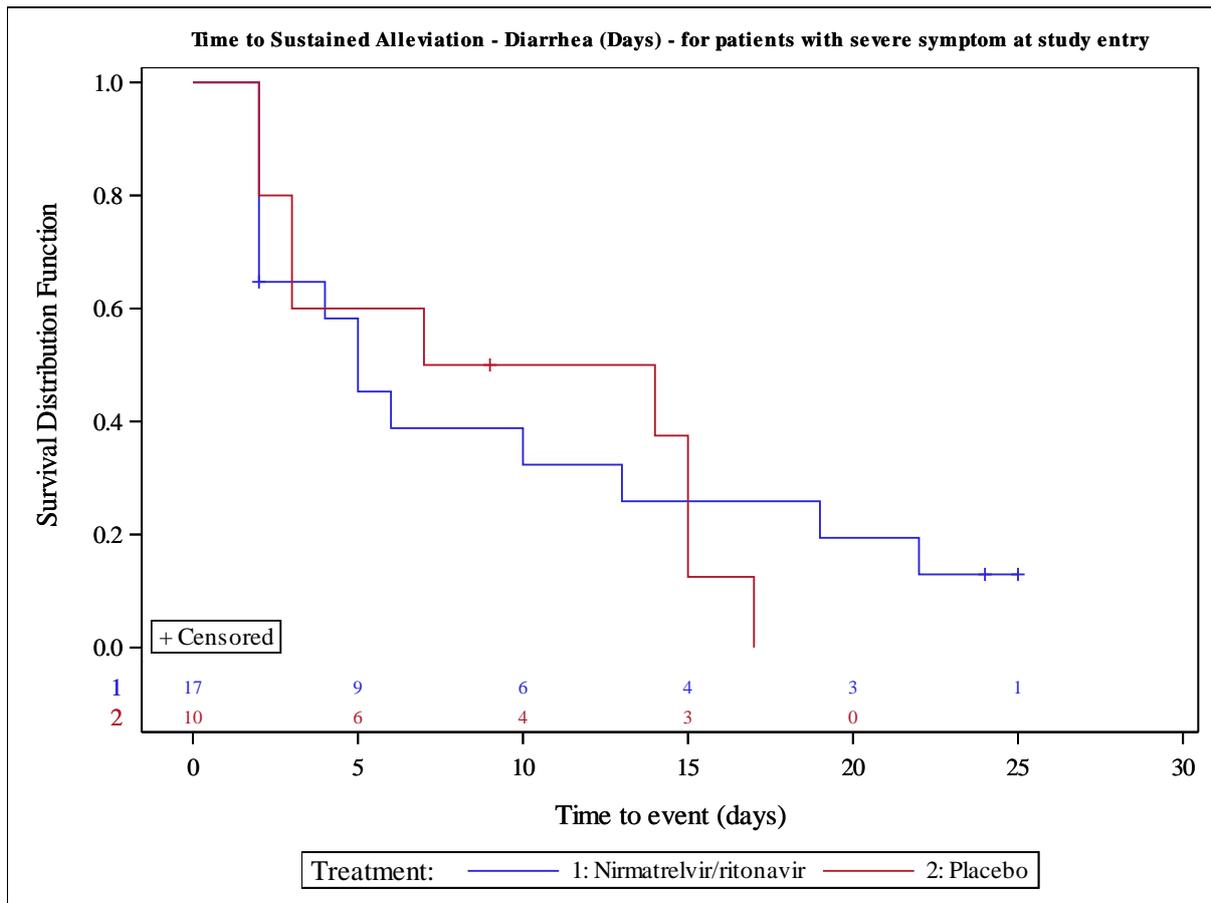


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Diarrhö (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

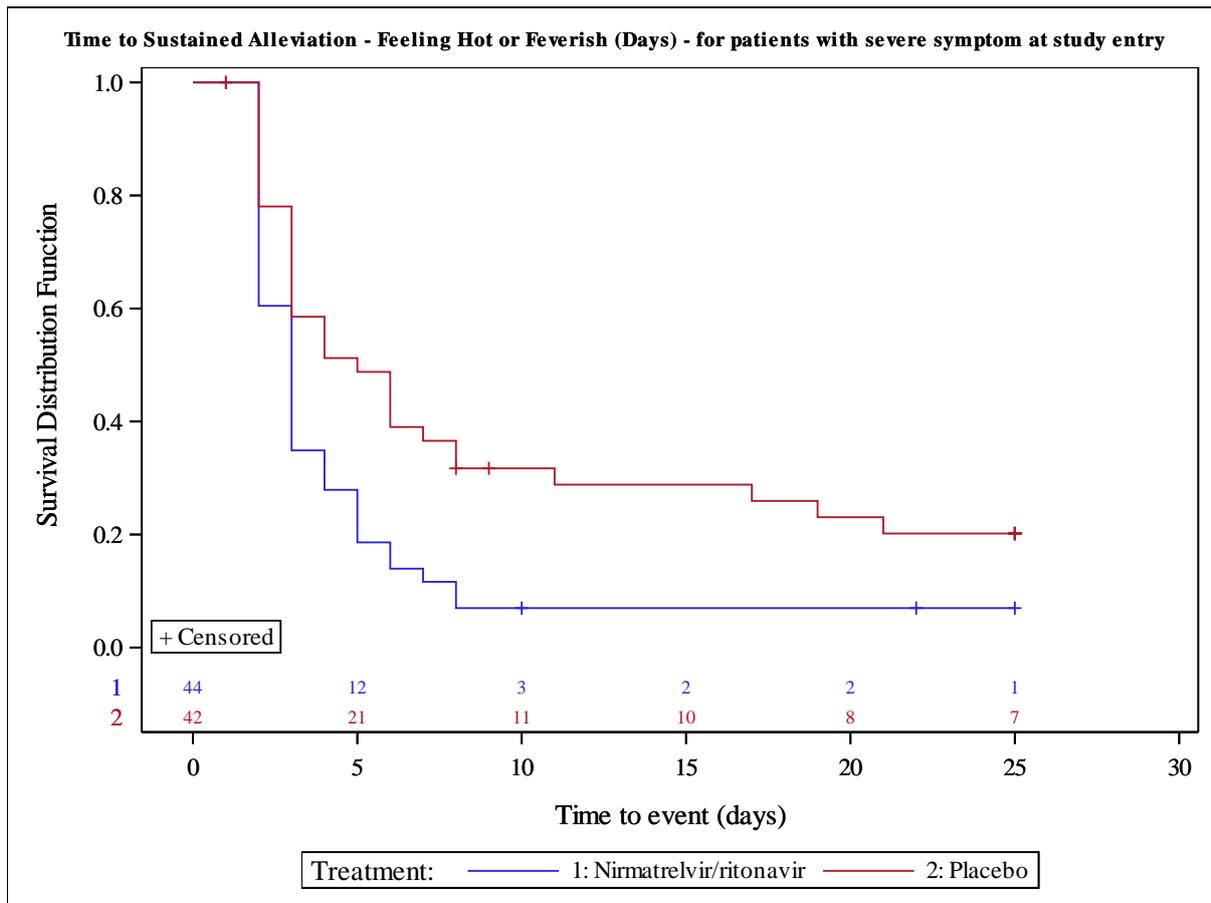


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Heißes oder fiebriges Gefühl (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKM-ITT2-Population])

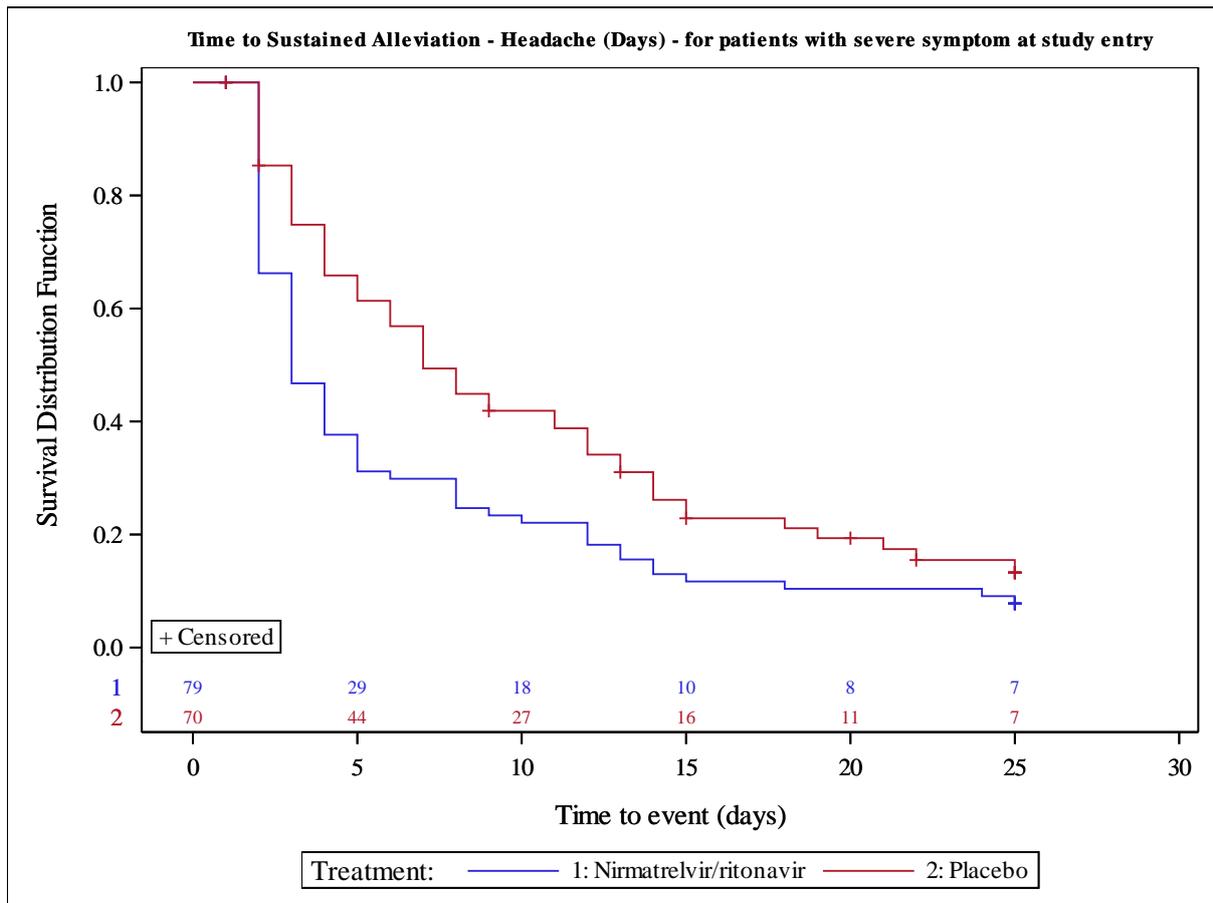


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Kopfschmerzen (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

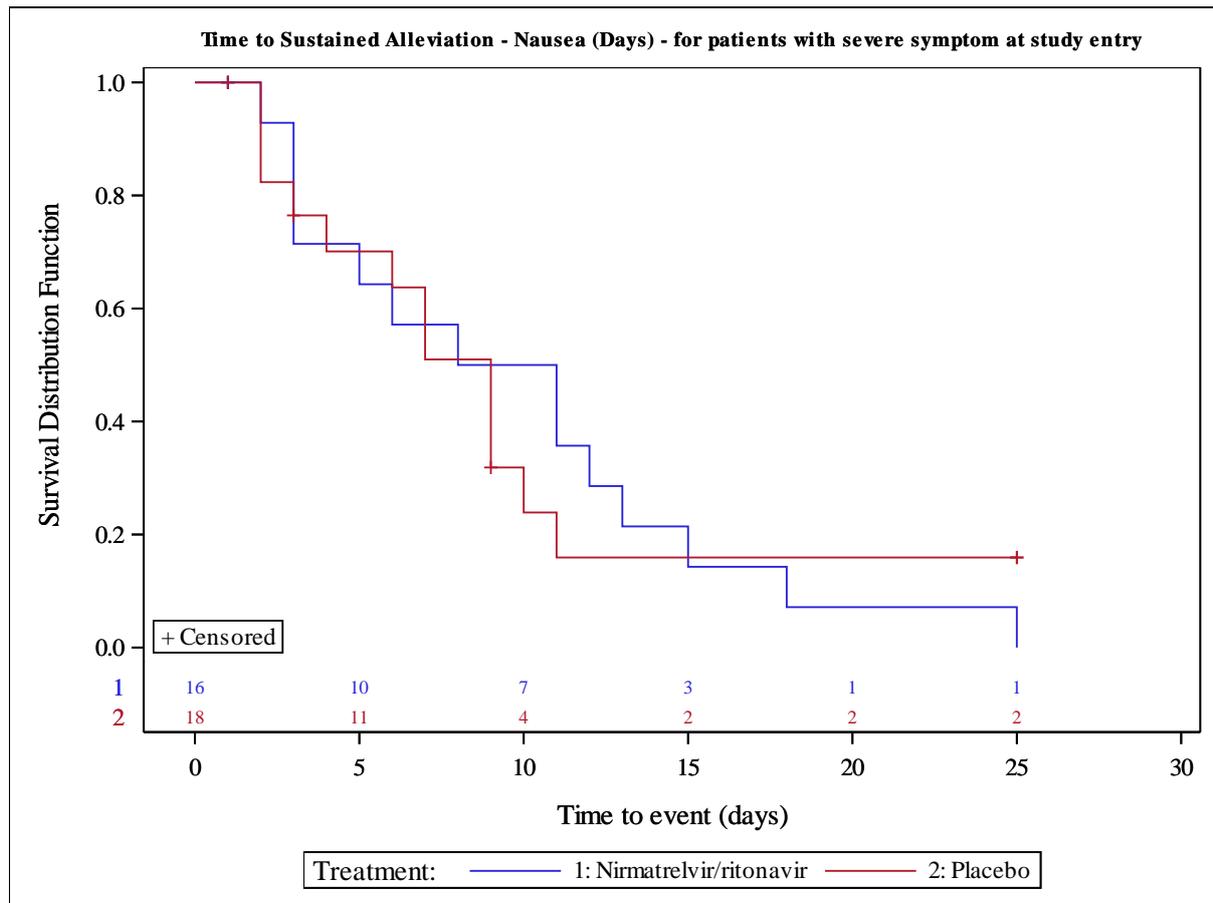


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Übelkeit (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

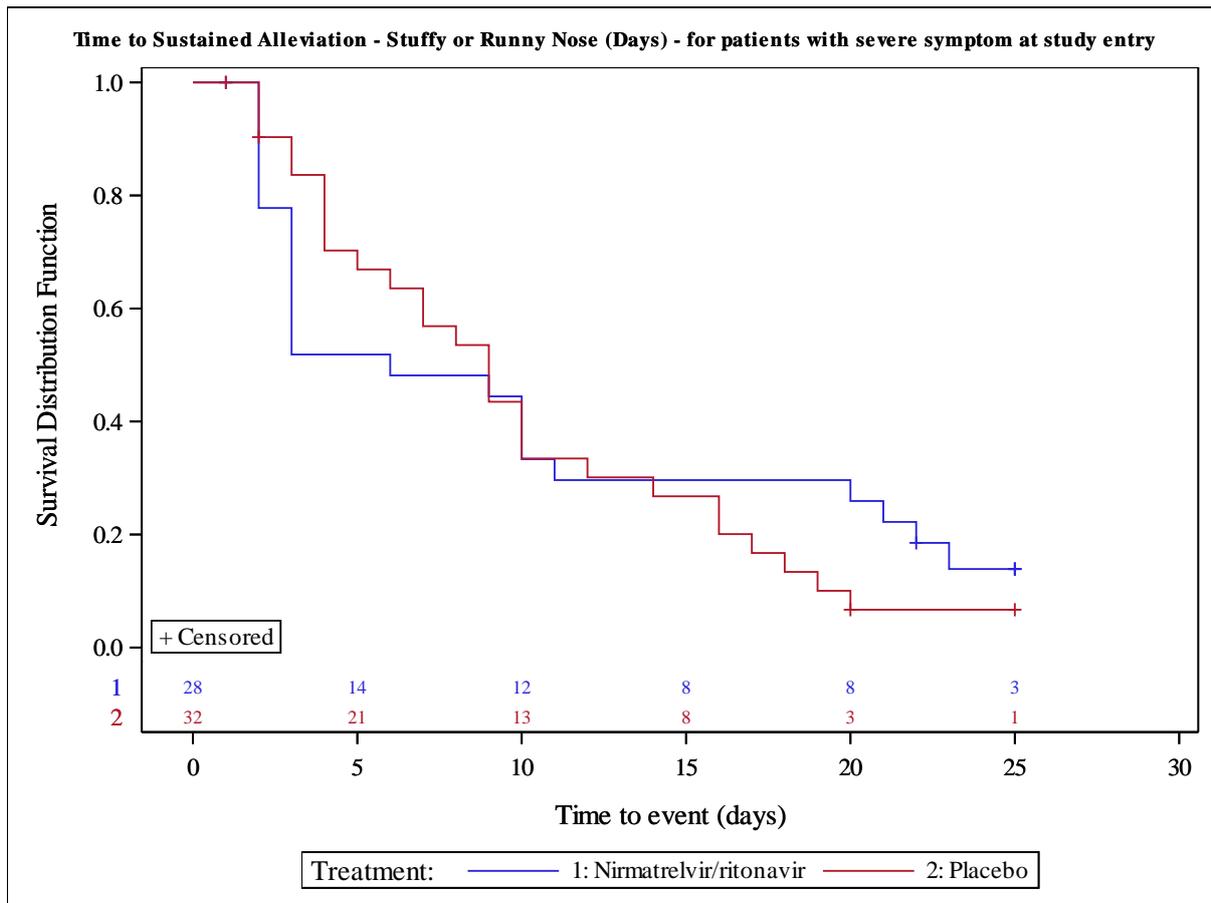


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Verstopfte oder laufende Nase (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

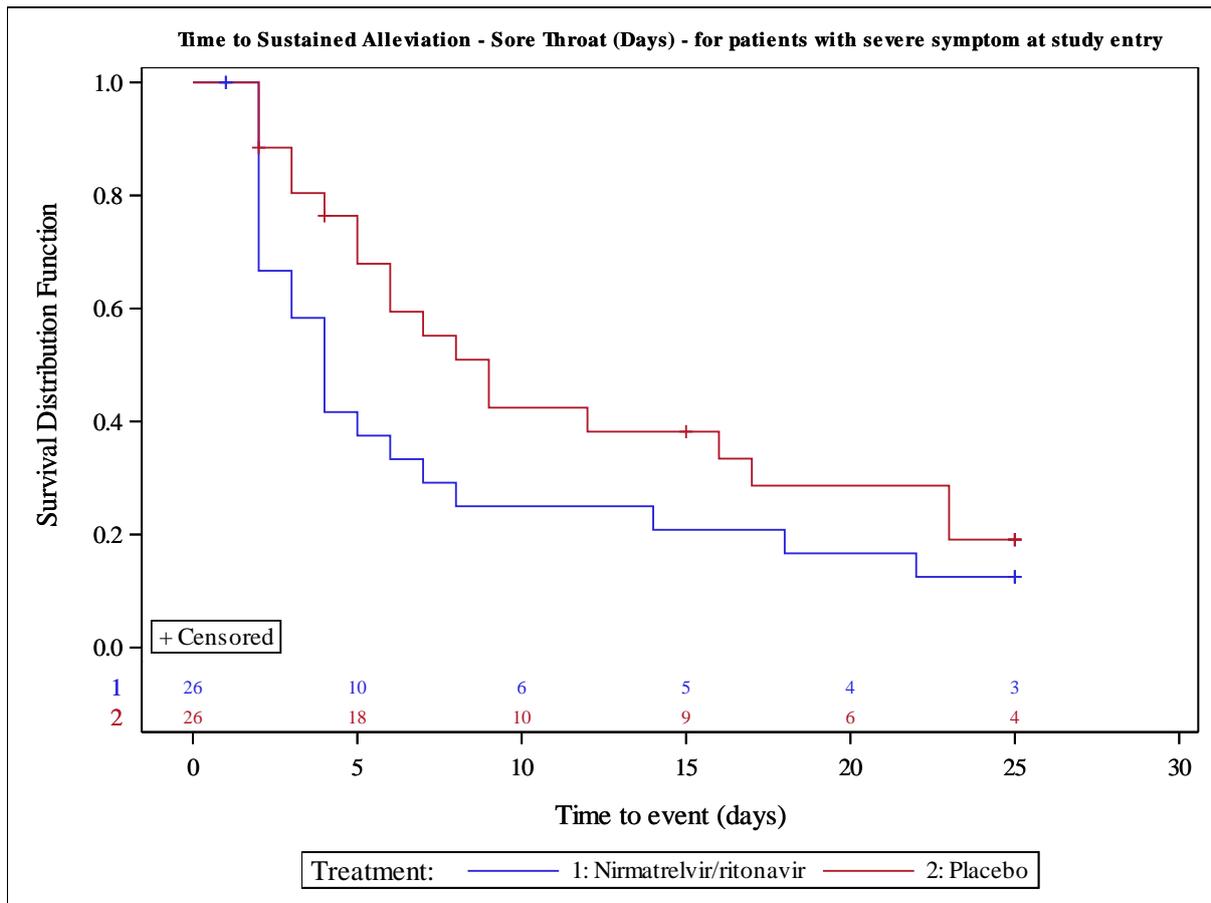


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Halsschmerzen (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

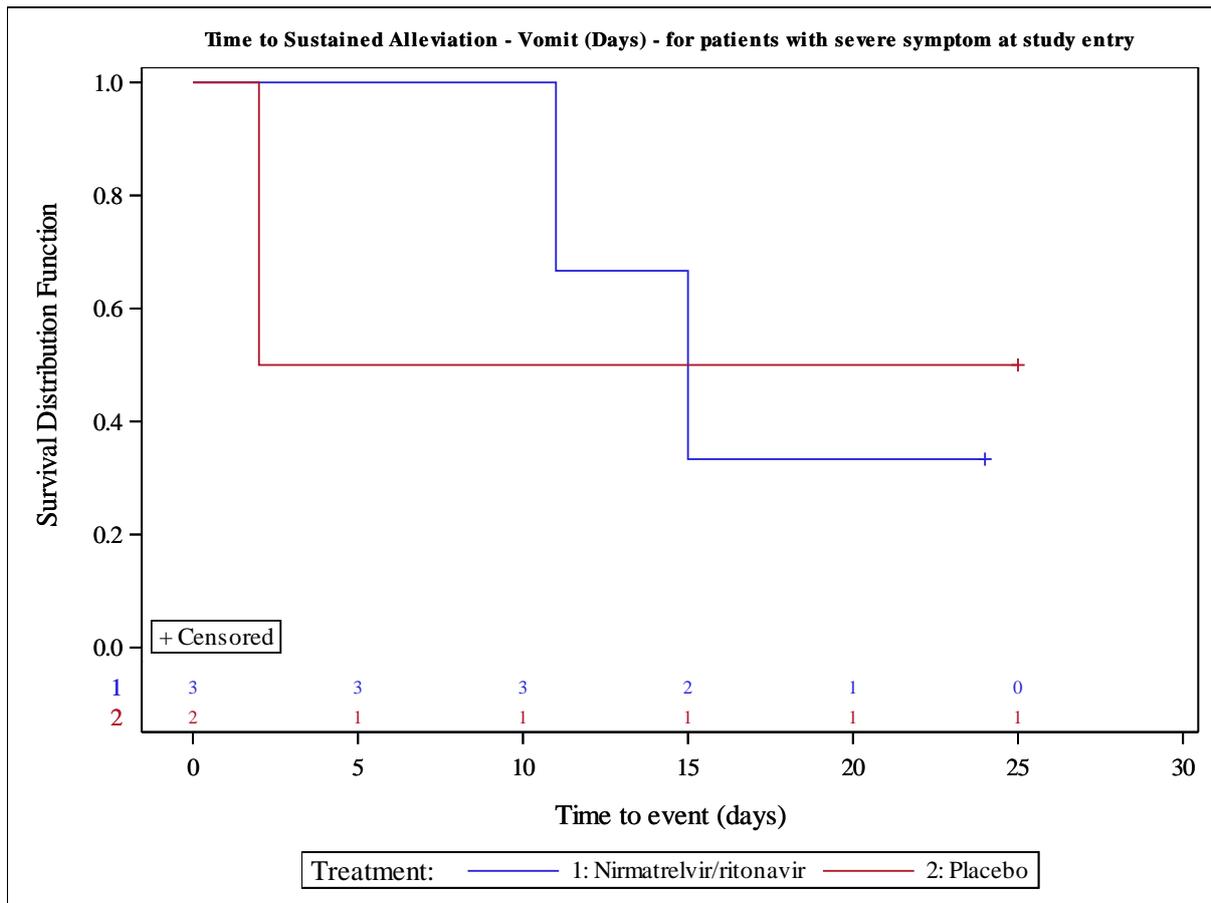


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Erbrechen (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

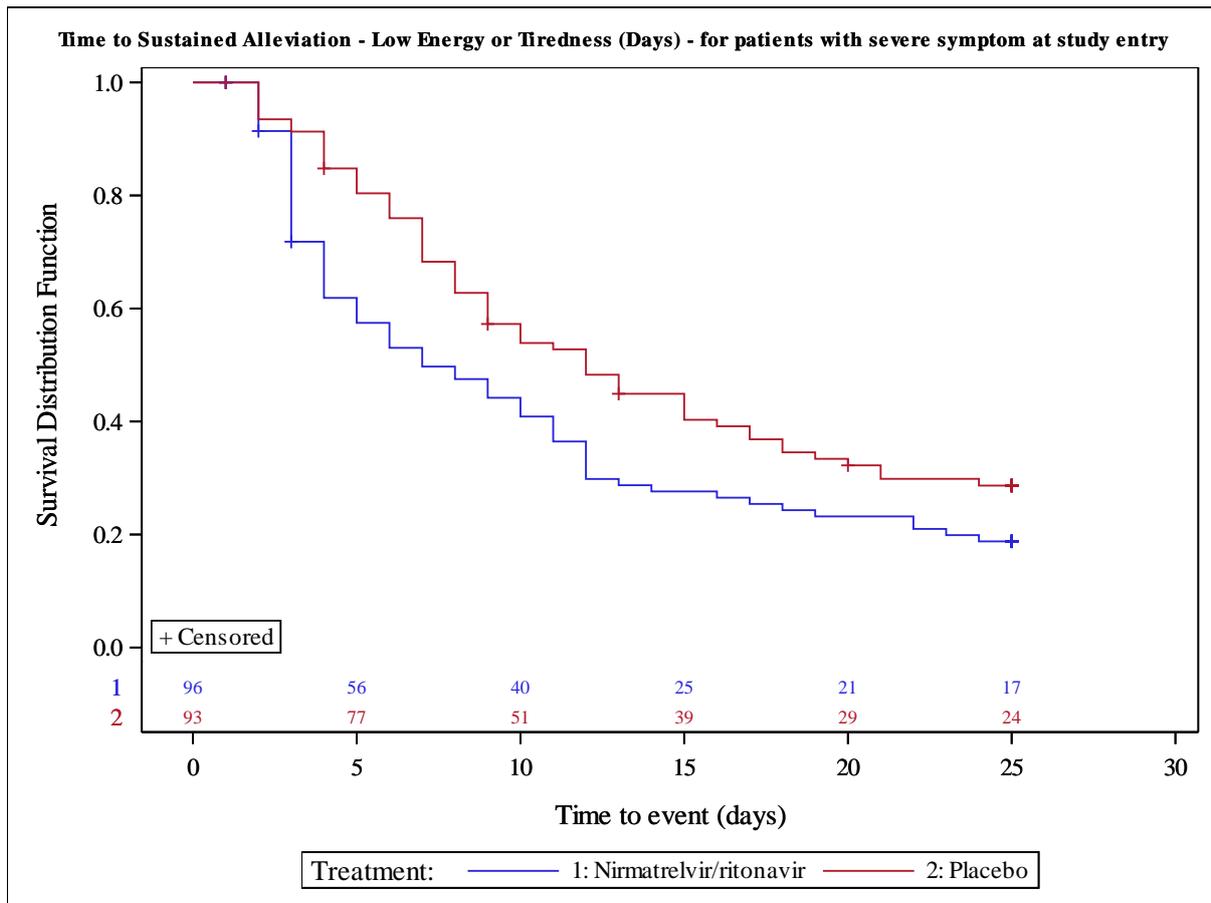


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Fatigue (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

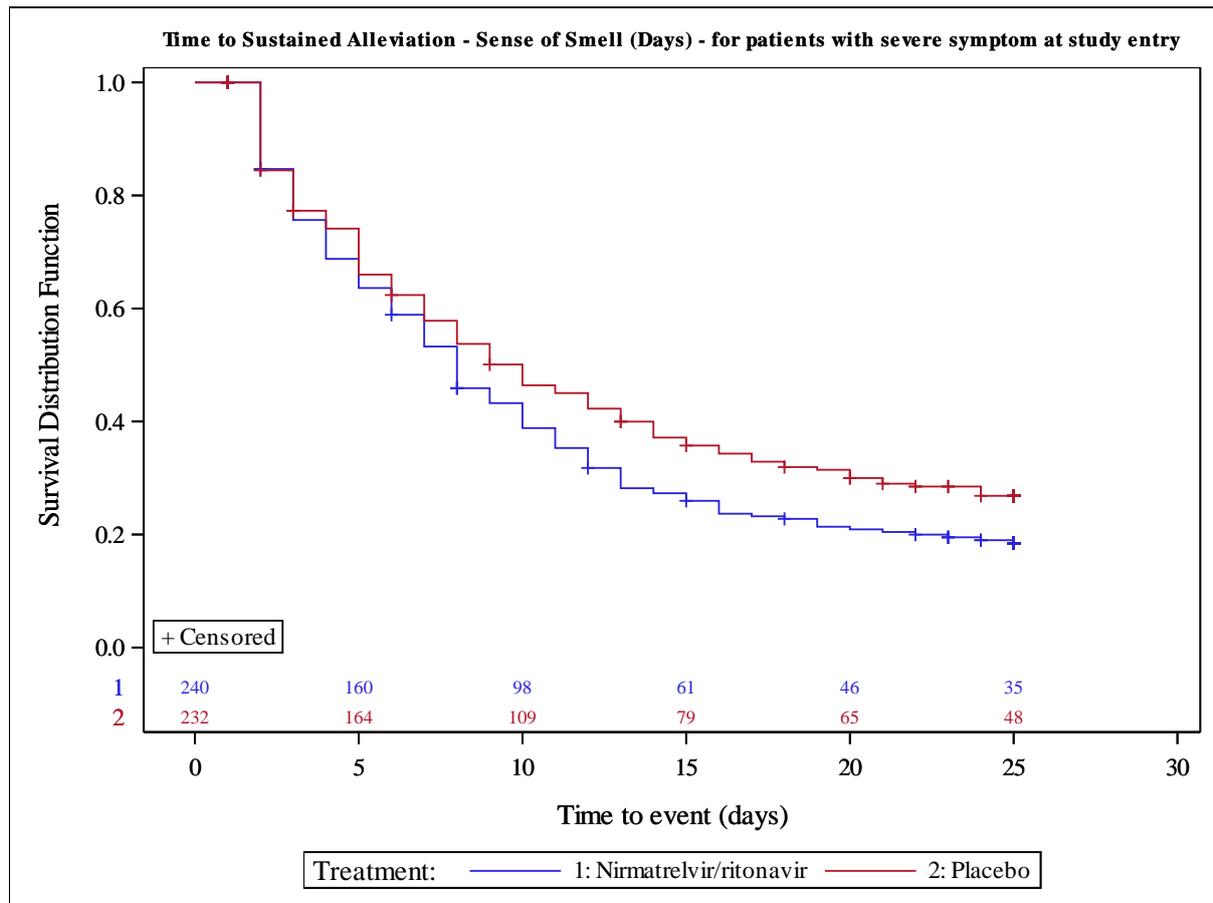


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Verlust des Geruchsinnens (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKM-ITT2-Population])

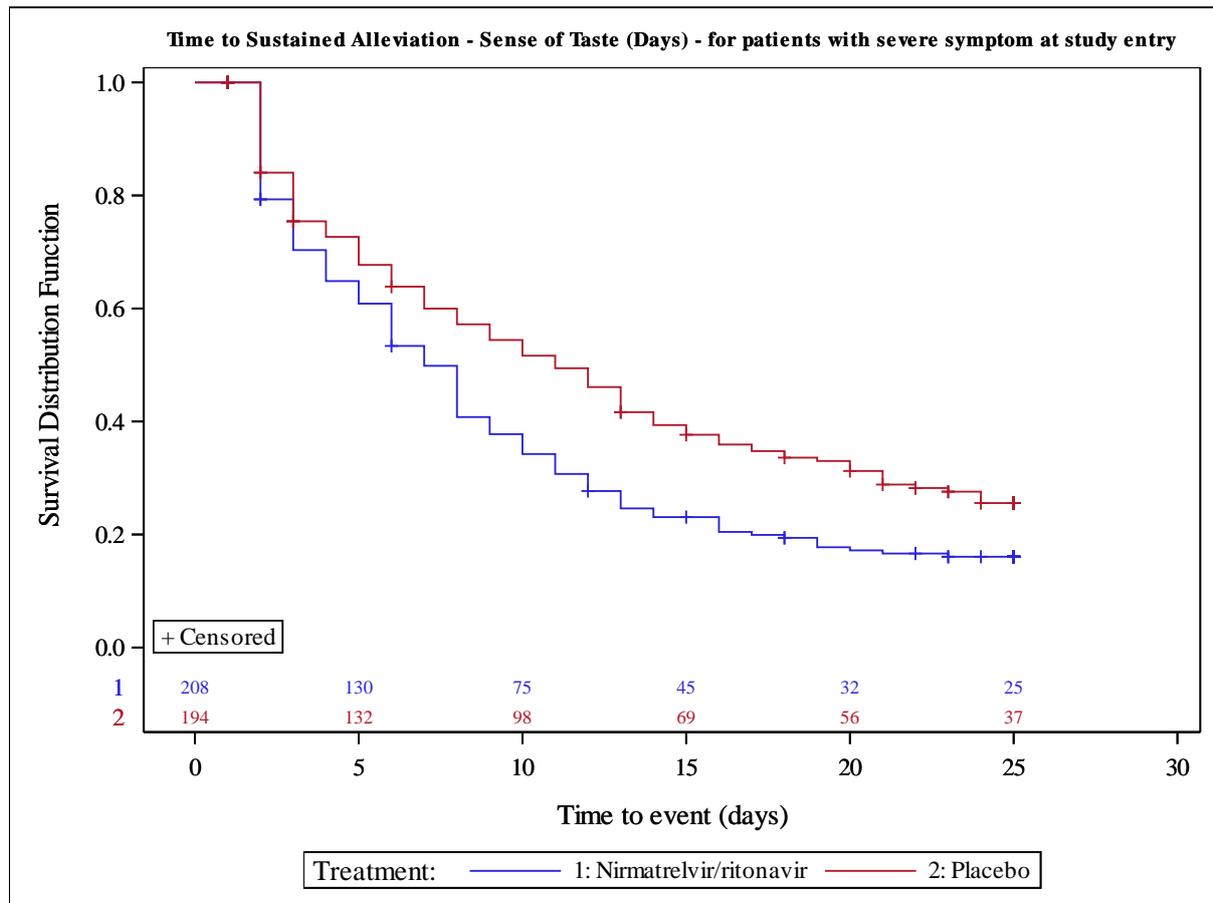


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Verlust des Geschmackssinnes (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome 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]	
<i>Maßgebliche Analyse</i>					
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome (Tage)					
RKI-mITT2- Population	520/928 (56,0)	20,00 [19,00; 22,00]	450/955 (47,1)	NA [24,00; NA]	1,28 [1,13; 1,46] < 0,001
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Myalgie (Tage)					
RKI-mITT2- Population	579/756 (76,6)	9,00 [9,00; 10,00]	534/760 (70,3)	12,00 [11,00; 13,00]	1,28 [1,14; 1,44] < 0,001
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden (Tage)					
RKI-mITT2- Population	333/425 (78,4)	9,00 [8,00; 10,00]	273/435 (62,8)	14,00 [11,00; 16,00]	1,57 [1,33; 1,86] < 0,001
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Schüttelfrost (Tage)					
RKI-mITT2- Population	494/579 (85,3)	5,00 [4,00; 5,00]	424/558 (76,0)	6,00 [5,00; 8,00]	1,34 [1,18; 1,54] < 0,001
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Husten (Tage)					
RKI-mITT2- Population	564/766 (73,6)	13,00 [12,00; 14,00]	518/798 (64,9)	15,00 [14,00; 16,00]	1,28 [1,13; 1,44] < 0,001
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Diarrhö (Tage)					
RKI-mITT2- Population	211/254 (83,1)	6,00 [6,00; 7,00]	187/242 (77,3)	5,00 [4,00; 7,00]	1,11 [0,91; 1,37] 0,300
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Heißes oder fiebriges Gefühl (Tage)					
RKI-mITT2- Population	505/580 (87,1)	5,00 [4,00; 5,00]	445/591 (75,3)	7,00 [6,00; 8,00]	1,42 [1,25; 1,62] < 0,001
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Kopfschmerzen (Tage)					
RKI-mITT2- Population	551/691 (79,7)	9,00 [8,00; 10,00]	499/693 (72,0)	11,00 [10,00; 13,00]	1,25 [1,11; 1,42] < 0,001

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

Endpunkt	Nirmatrelvir/ Ritonavir		Placebo		HR [95%-KI] p-Wert
	n/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Übelkeit (Tage)					
RKI-mITT2- Population	268/339 (79,1)	7,00 [6,00; 8,00]	253/344 (73,5)	7,00 [6,00; 9,00]	1,18 [0,99; 1,41] 0,066
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Verstopfte oder laufende Nase (Tage)					
RKI-mITT2- Population	525/659 (79,7)	9,00 [9,00; 10,00]	458/653 (70,1)	11,00 [10,00; 12,00]	1,33 [1,17; 1,51] < 0,001
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Halsschmerzen (Tage)					
RKI-mITT2- Population	423/514 (82,3)	7,00 [6,00; 8,00]	396/538 (73,6)	9,00 [8,00; 11,00]	1,33 [1,15; 1,53] < 0,001
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Erbrechen (Tage)					
RKI-mITT2- Population	99/119 (83,2)	3,00 [3,00; 4,00]	98/121 (81,0)	4,00 [2,00; 5,00]	1,11 [0,83; 1,48] 0,496
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Fatigue (Tage)					
RKI-mITT2- Population	562/812 (69,2)	14,00 [13,00; 15,00]	517/837 (61,8)	17,00 [16,00; 19,00]	1,30 [1,15; 1,46] < 0,001
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Verlust des Geruchssinnes (Tage)					
RKI-mITT2- Population	315/511 (61,6)	15,00 [14,00; 17,00]	273/539 (50,6)	22,00 [18,00; NA]	1,35 [1,15; 1,60] < 0,001
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Verlust des Geschmackssinnes (Tage)					
RKI-mITT2- Population	315/492 (64,0)	15,00 [13,00; 17,00]	274/517 (53,0)	20,00 [17,00; 24,00]	1,35 [1,14; 1,59] < 0,001

Endpunkt	Nirmatrelvir/ Ritonavir		Placebo		HR [95%-KI] p-Wert
	n/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	
<p>Quelle: Zusatzanalysen für die Studie EPIC-HR [49]</p> <p>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.</p> <p>Patienten ohne Ereignis wurden bis zu Tag 28 oder bis zum letzten bekannten Lebenstag zensiert.</p> <p>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; RKI: Robert Koch-Institut; RR: Relatives Risiko</p>					

Maßgebliche Analyse

Die Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome lag im Median bei 20 Tagen für Patienten, die mit Nirmatrelvir/Ritonavir behandelt wurden. Der Median wurde im Placebo-Arm nicht erreicht. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir (HR [95%-KI]: 1,28 [1,13; 1,46]; $p < 0,001$).

Hinsichtlich der Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome zeigte sich für die folgenden Symptome ein statistisch signifikanter Vorteil durch die Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir: Myalgie (HR [95%-KI]: 1,28 [1,14; 1,44], $p < 0,001$), Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden (HR [95%-KI]: 1,57 [1,33; 1,86], $p < 0,001$), Schüttelfrost (HR [95%-KI]: 1,34 [1,18; 1,54]; $p < 0,001$), Husten (HR [95%-KI]: 1,28 [1,13; 1,44]; $p < 0,001$), heißes oder fiebriges Gefühl (HR [95%-KI]: 1,42 [1,25; 1,62]; $p < 0,001$), Kopfschmerzen (HR [95%-KI]: 1,25 [1,11; 1,42]; $p < 0,001$), verstopfte oder laufende Nase (HR [95%-KI]: 1,33 [1,17; 1,51]; $p < 0,001$), Halsschmerzen (HR [95%-KI]: 1,33 [1,15; 1,53]; $p < 0,001$), Fatigue (HR [95%-KI]: 1,30 [1,15; 1,46]; $p < 0,001$), Verlust des Geruchssinnes (HR [95%-KI]: 1,35 [1,15; 1,60]; $p < 0,001$) und für Verlust des Geschmackssinnes (HR [95%-KI]: 1,35 [1,14; 1,59]; $p < 0,001$).

Für die Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome zeigte sich für die Einzelsymptome Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Abbildung 33 bis Abbildung 47 zeigen die Kaplan-Meier-Plots für die Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome.

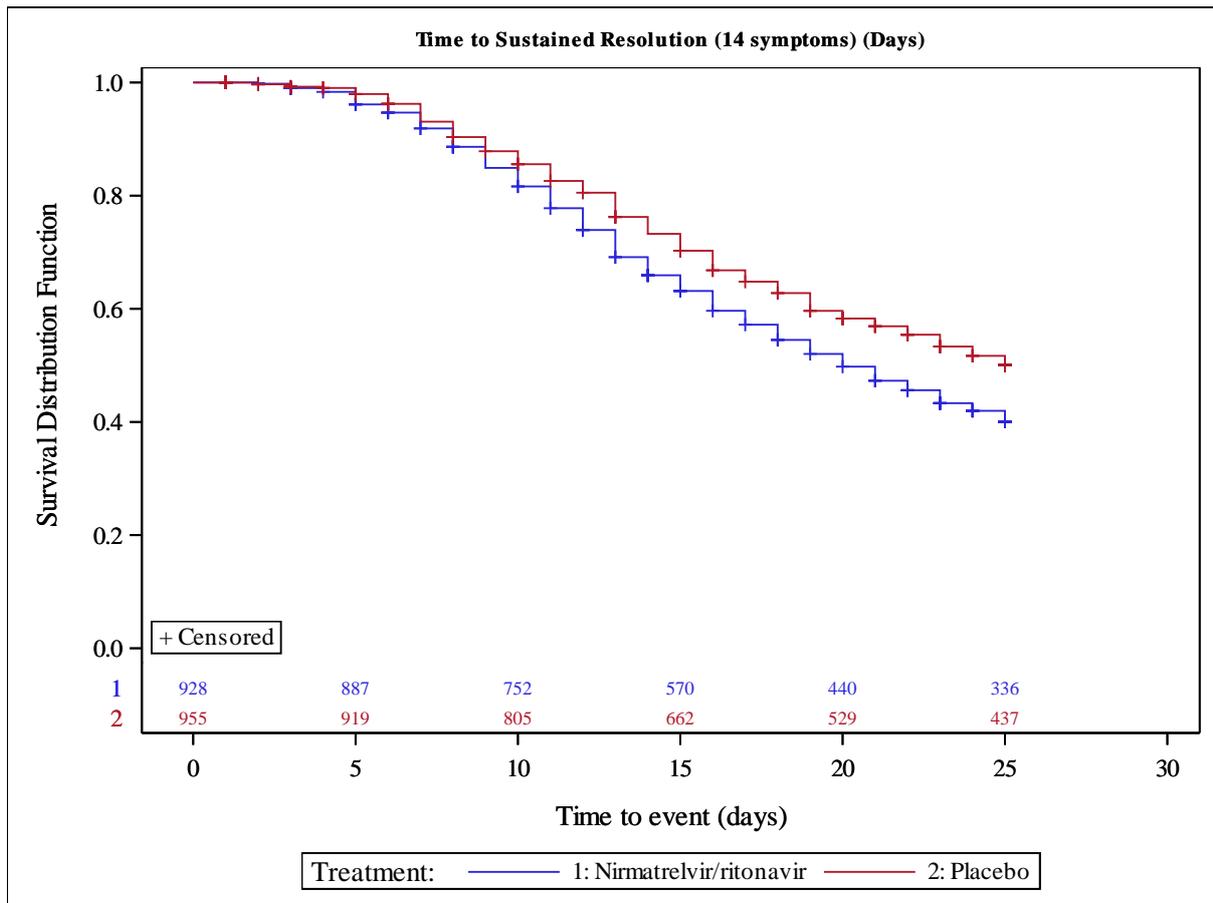


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome (Tage) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

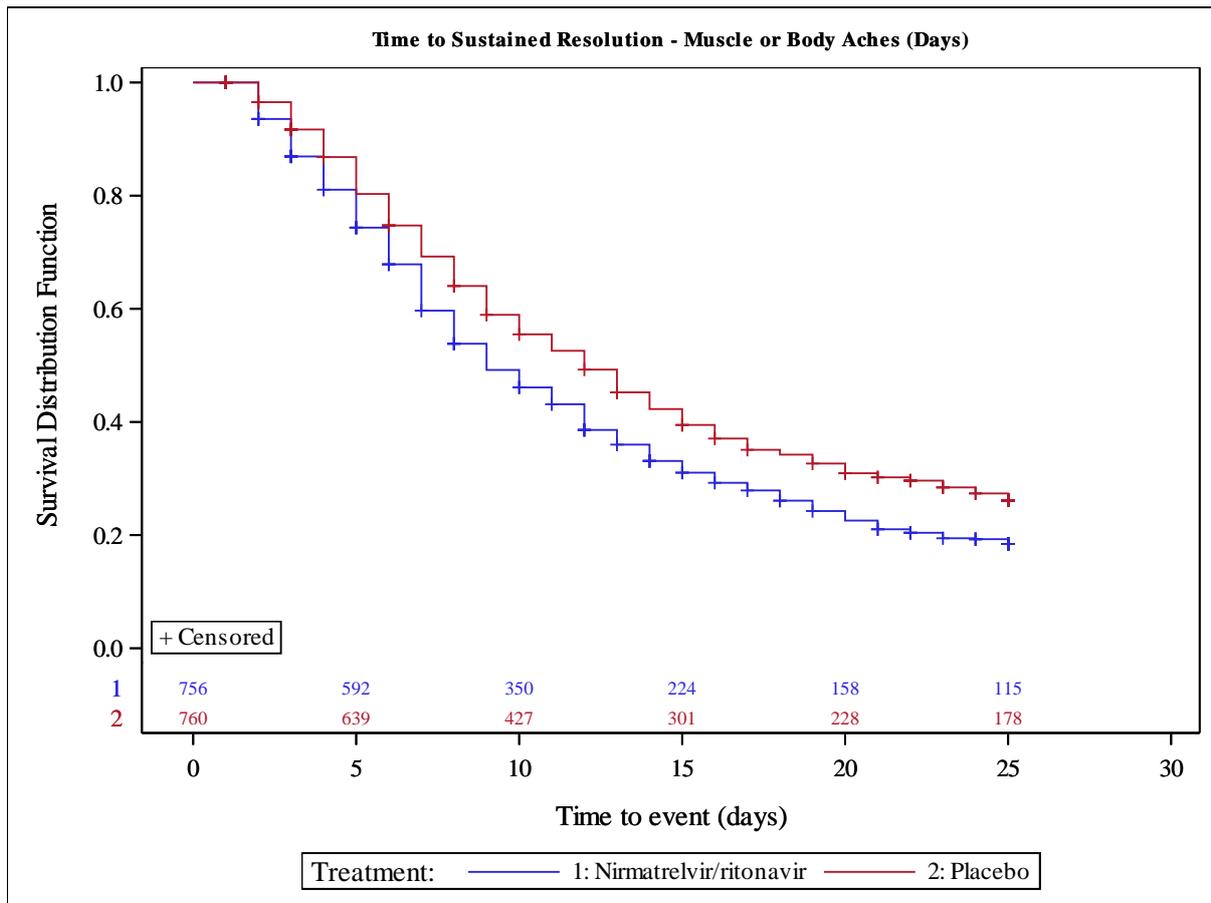


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Myalgie (Tage) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

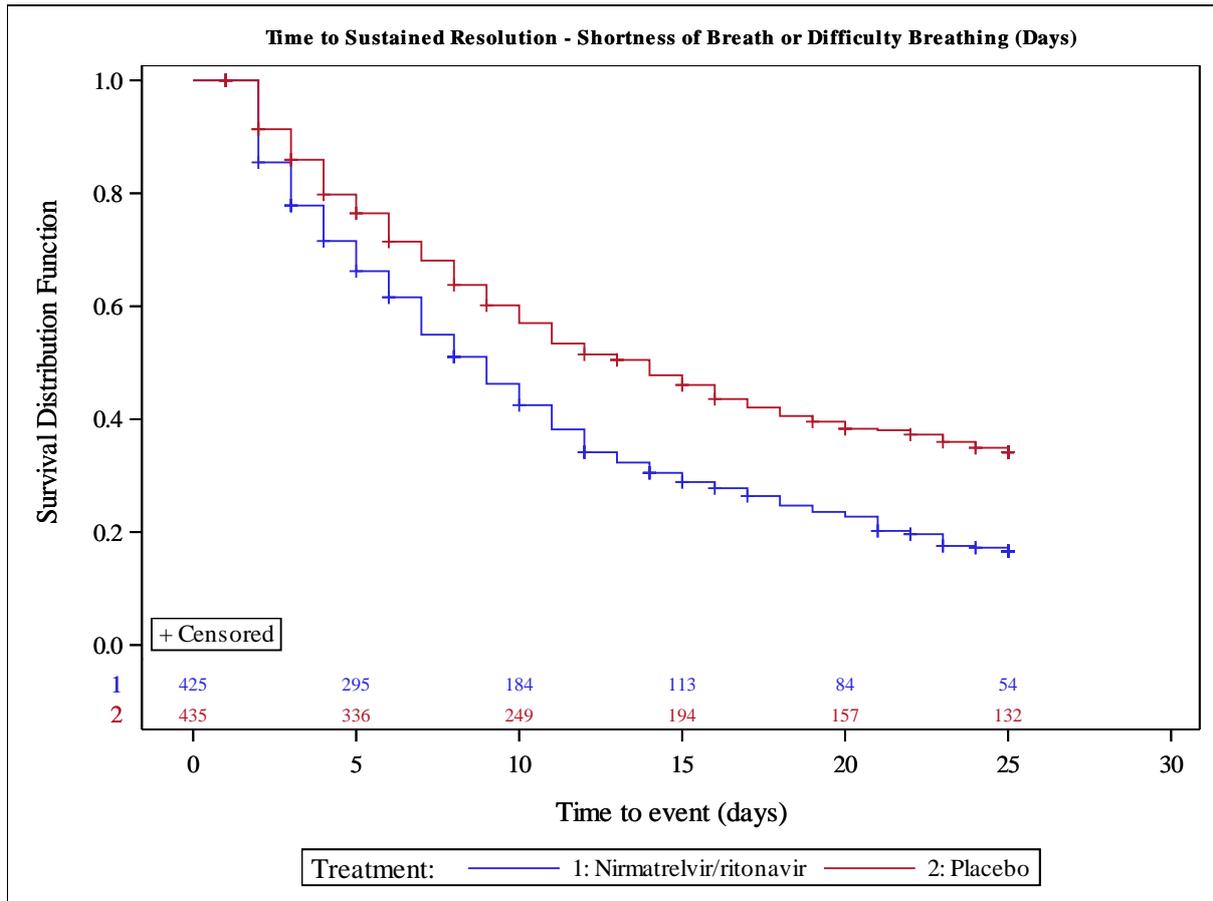


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden (Tage) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

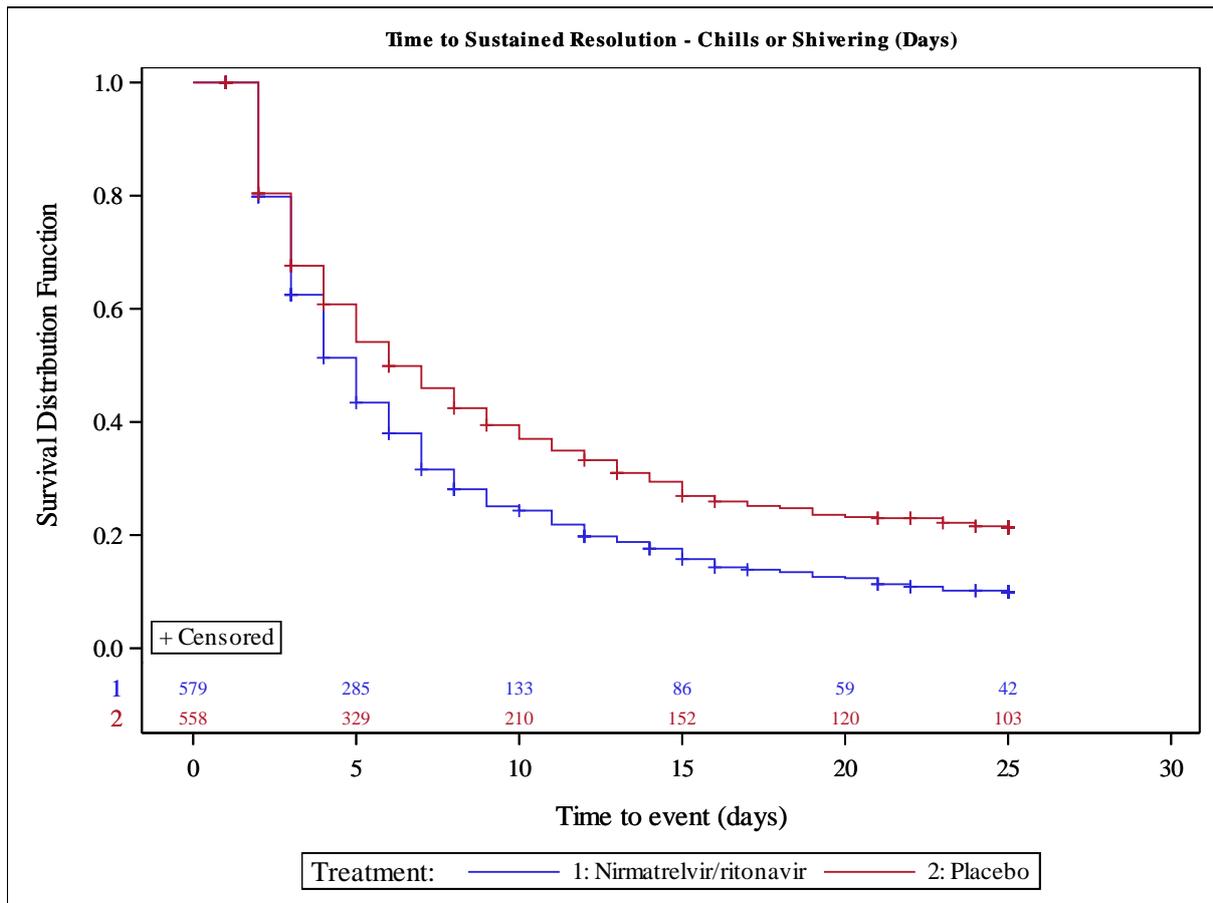


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Schüttelfrost (Tage) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

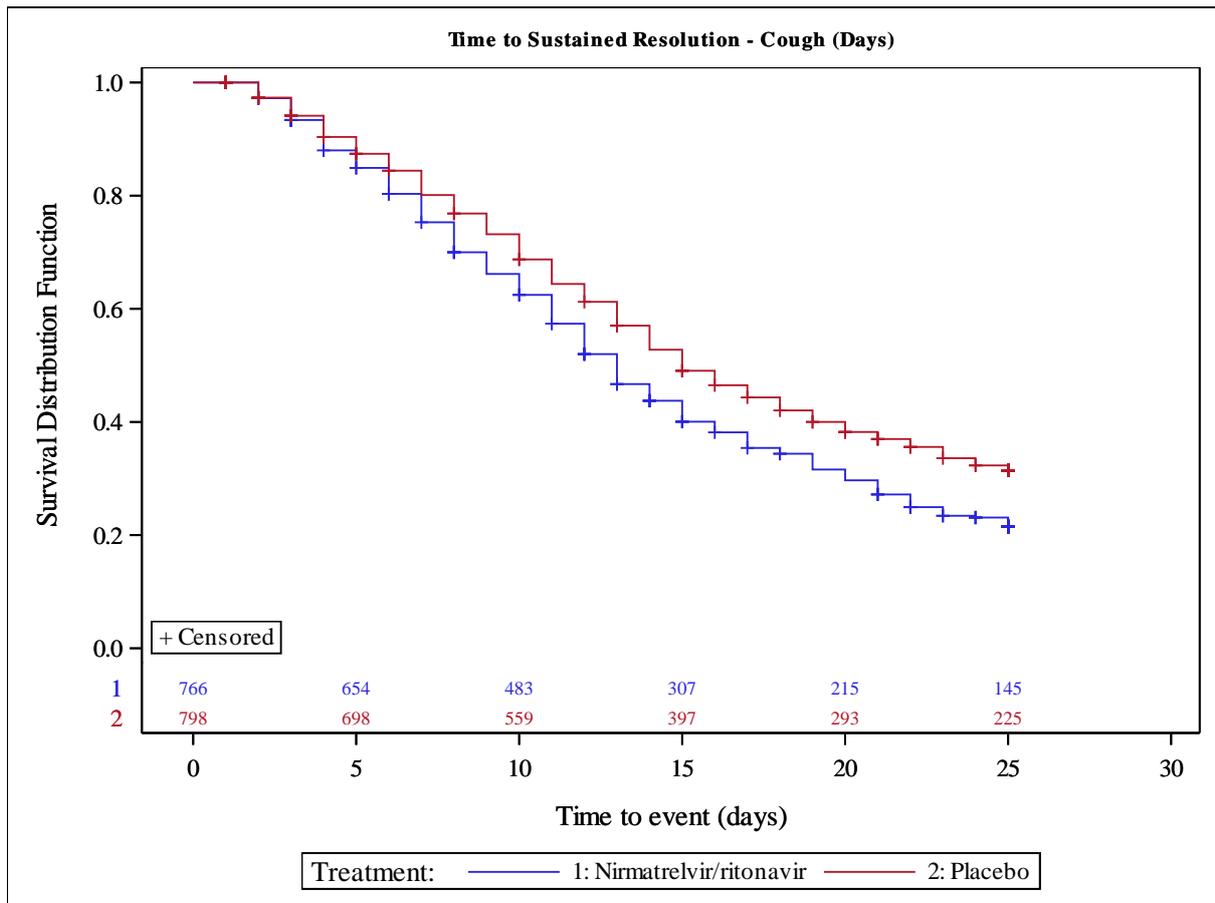


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Husten (Tage) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

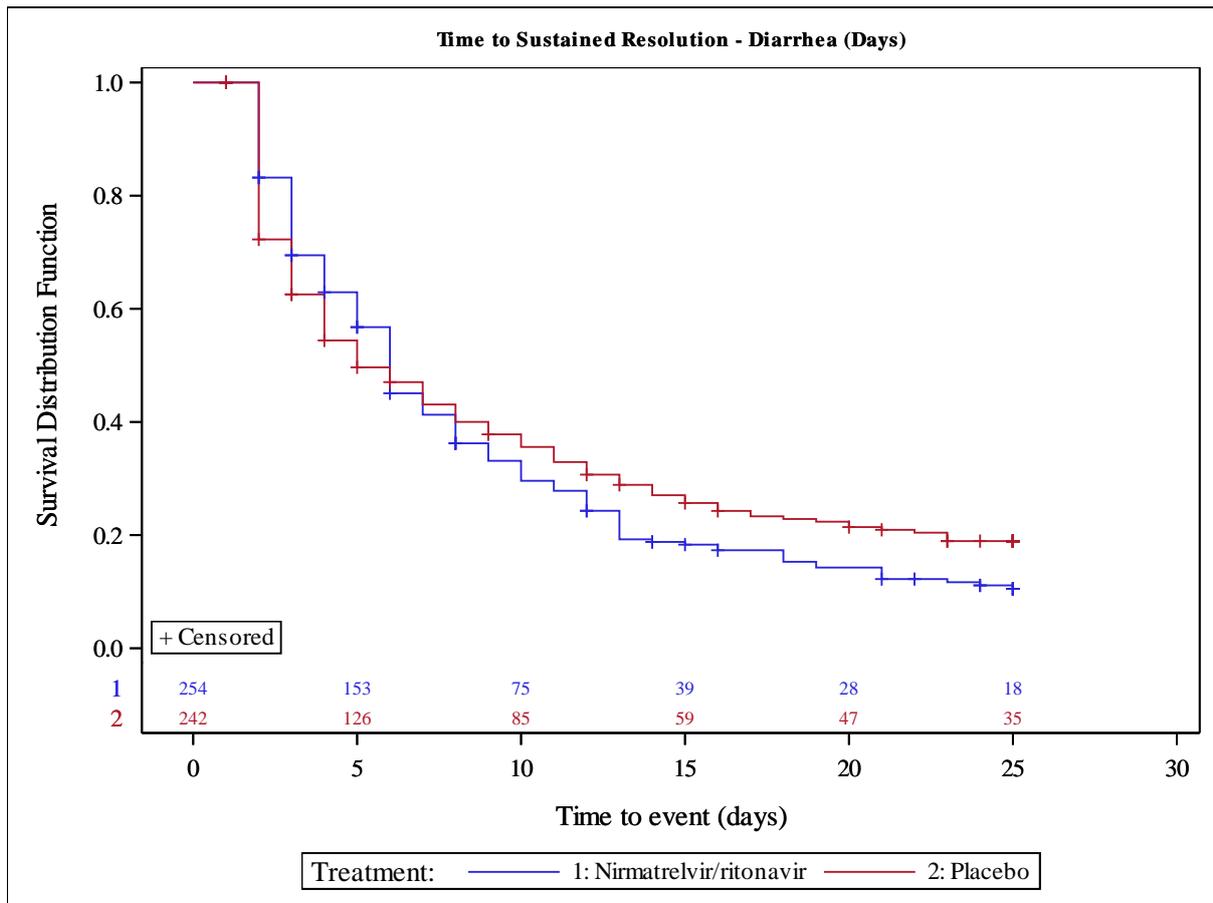


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Diarrhö (Tage) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

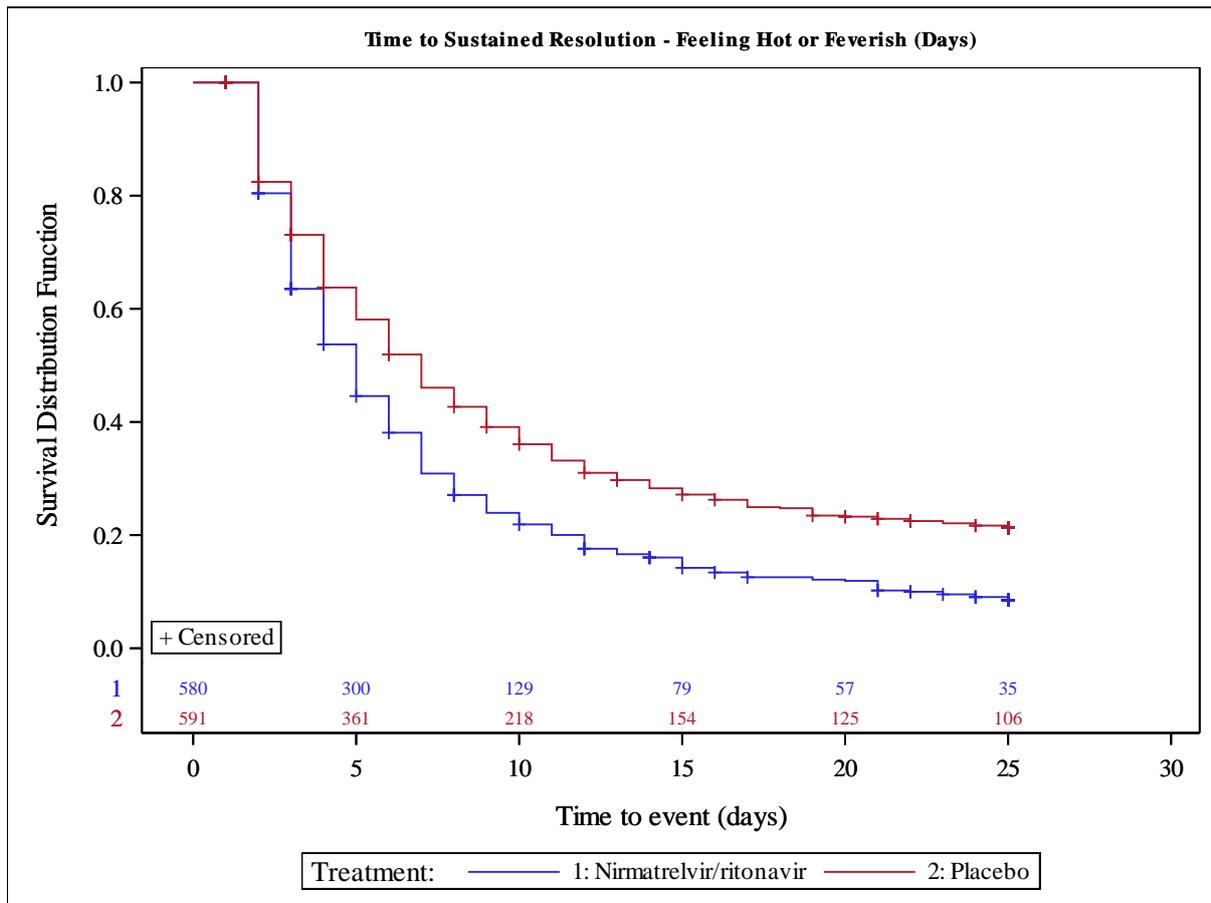


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Heißes oder fiebriges Gefühl (Tage) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

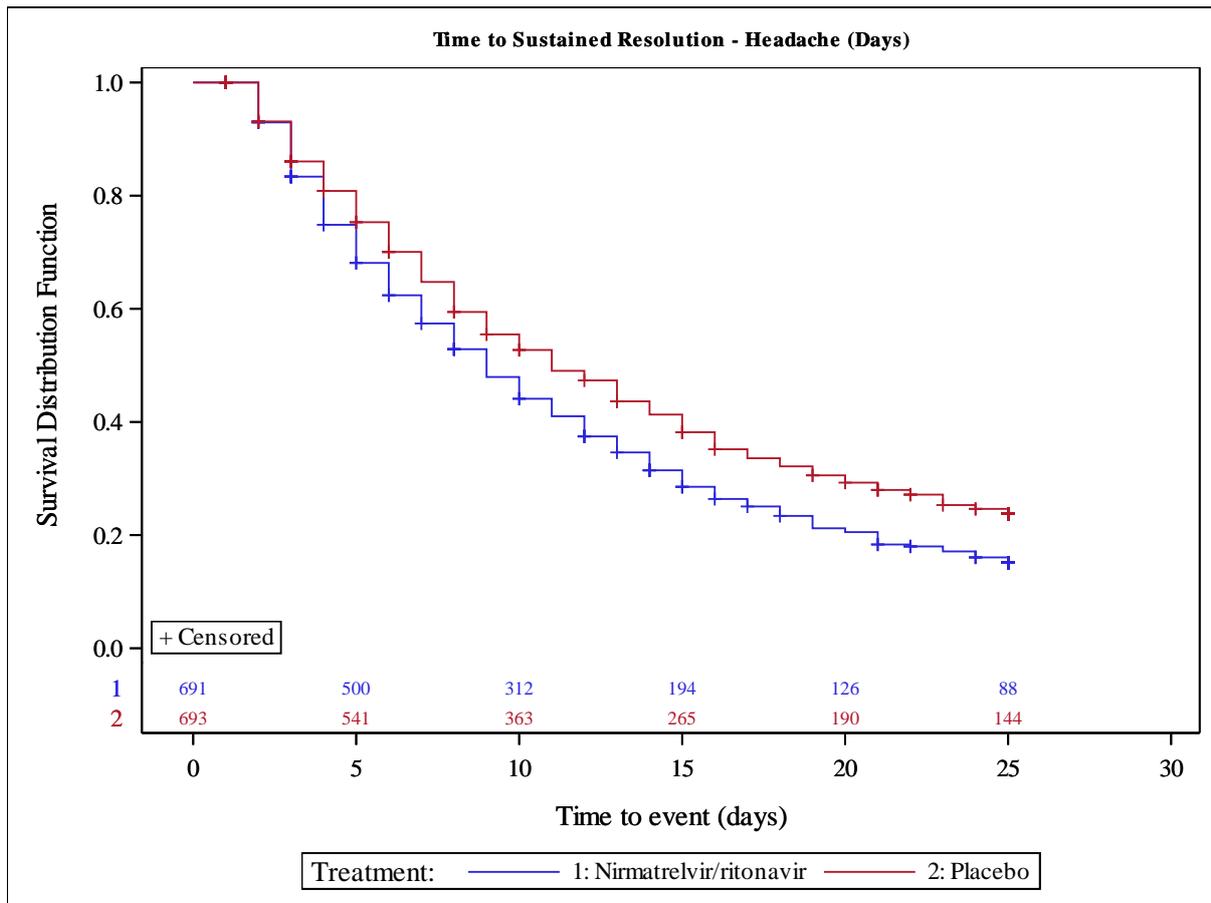


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Kopfschmerzen (Tage) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

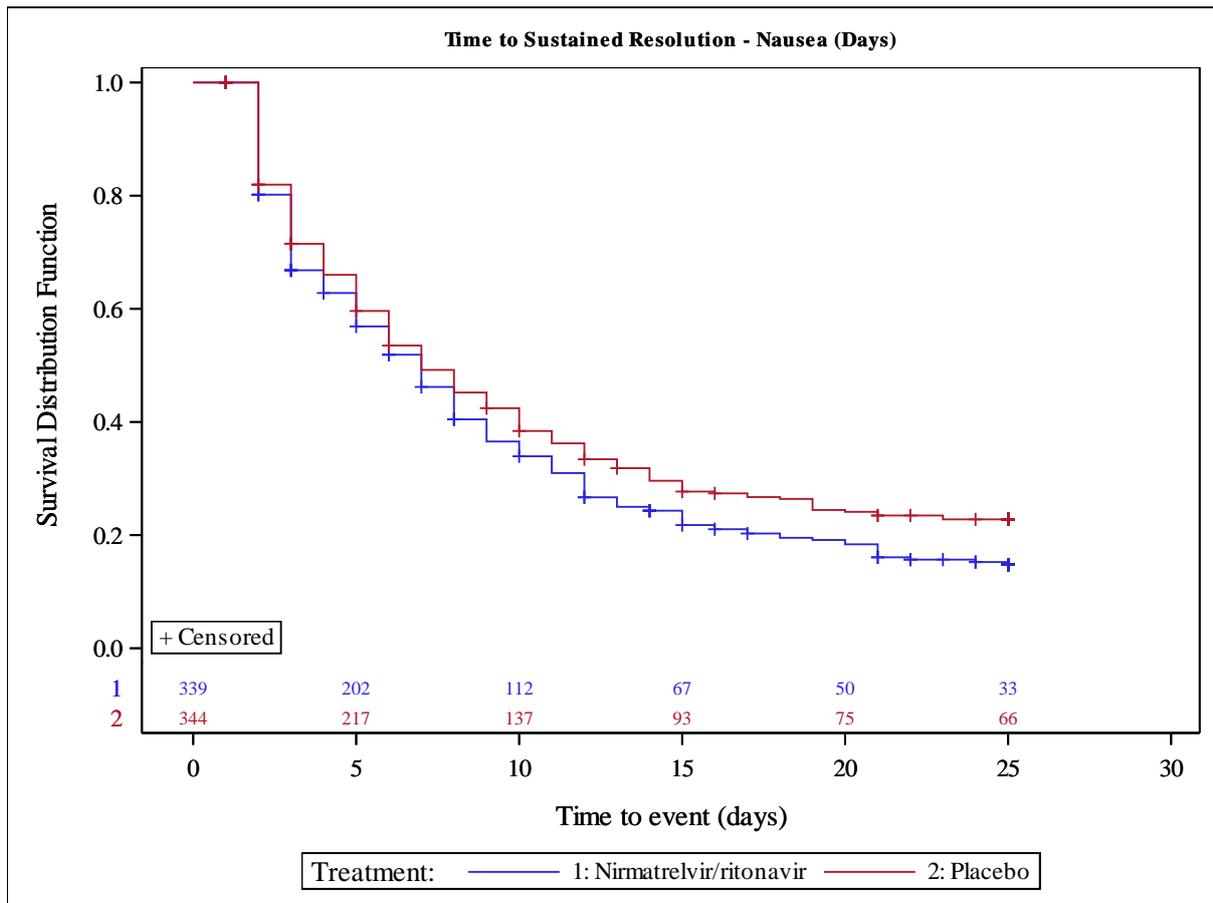


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Übelkeit (Tage) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

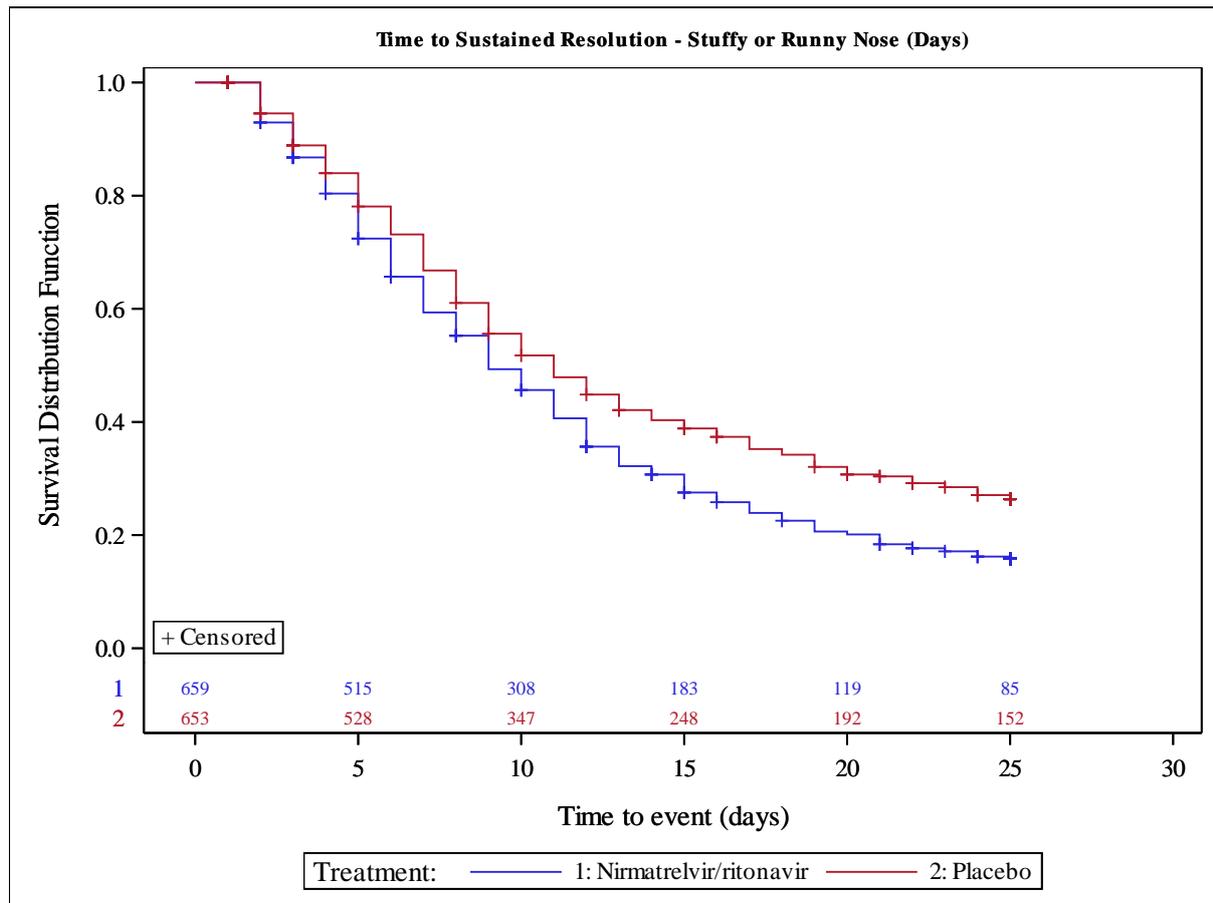


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Verstopfte oder laufende Nase (Tage) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

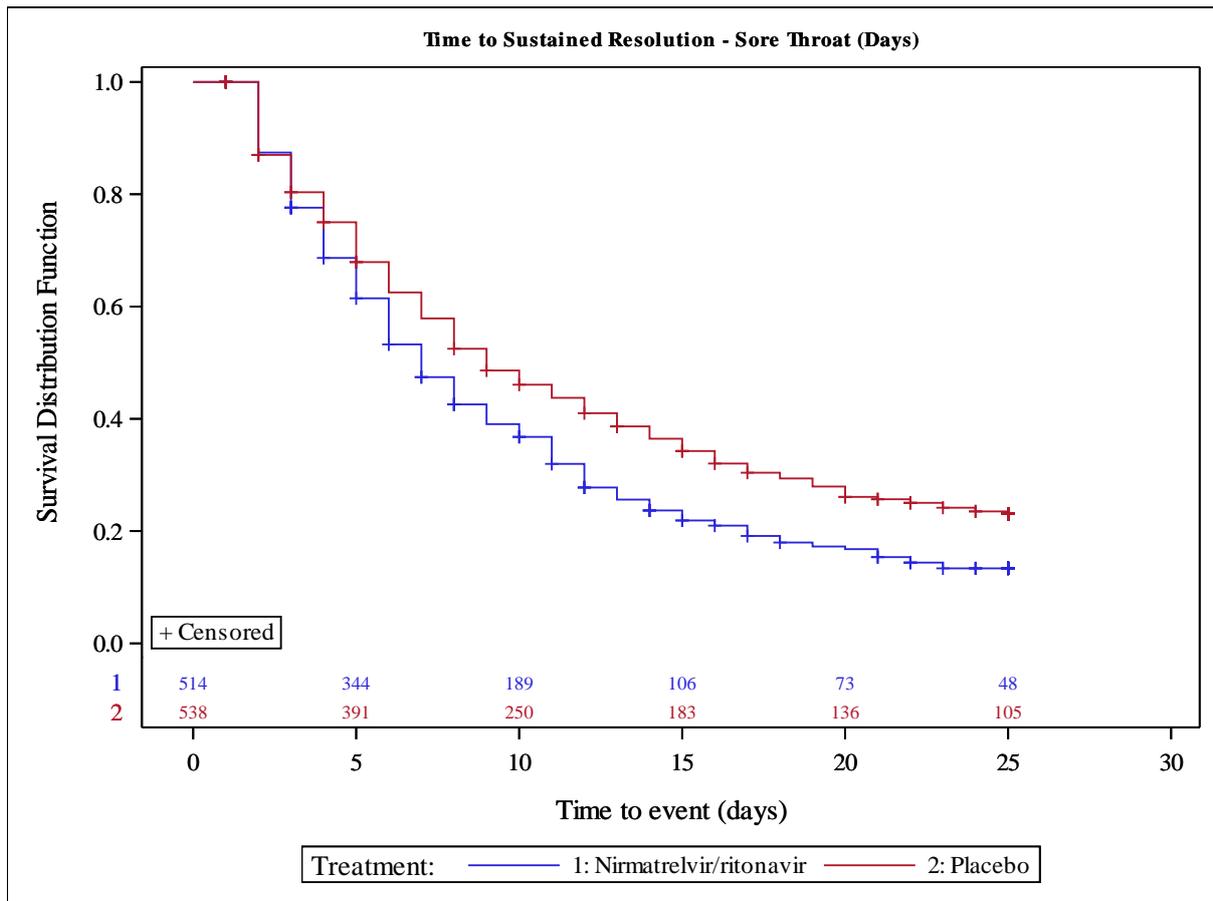


Abbildung 43: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Halsschmerzen (Tage) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

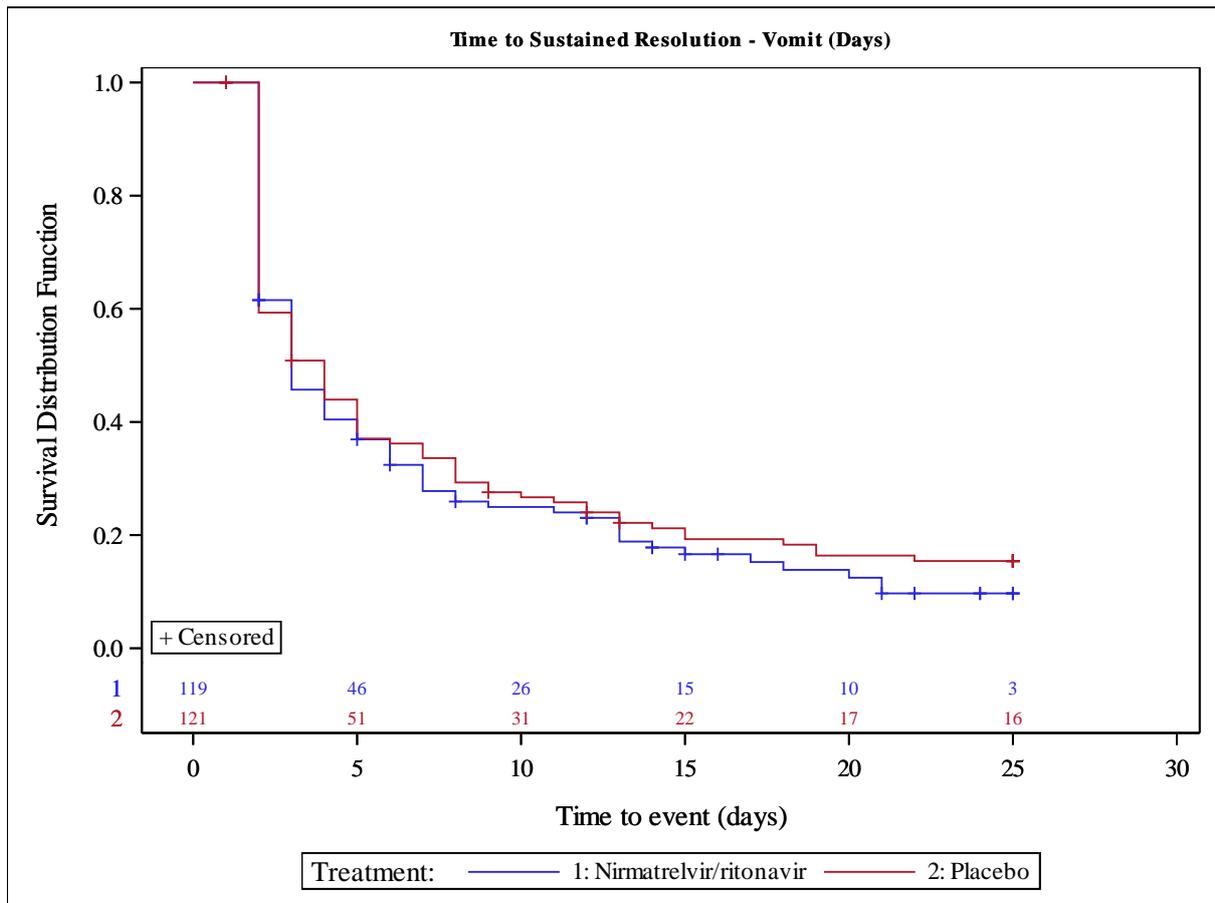


Abbildung 44: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Erbrechen (Tage) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

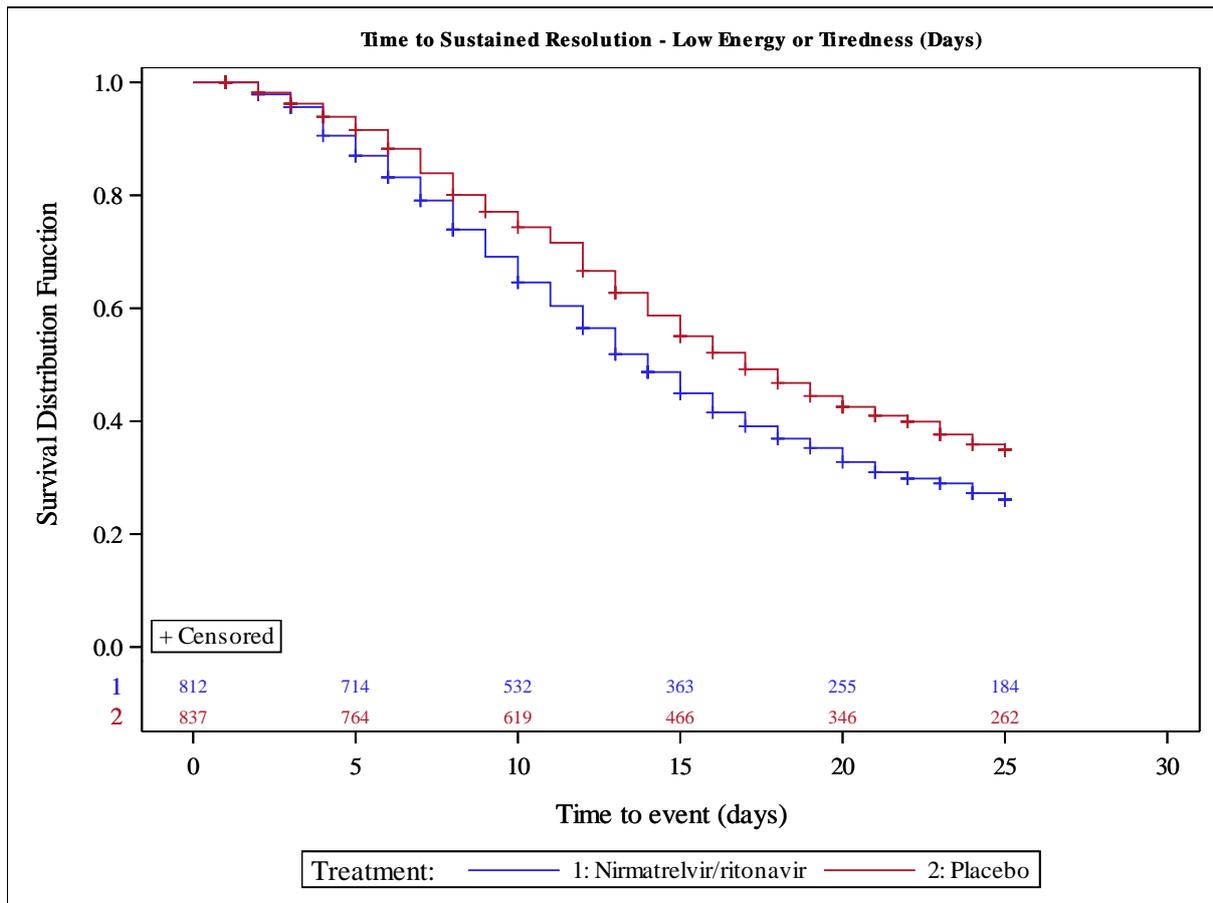


Abbildung 45: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Fatigue (Tage) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

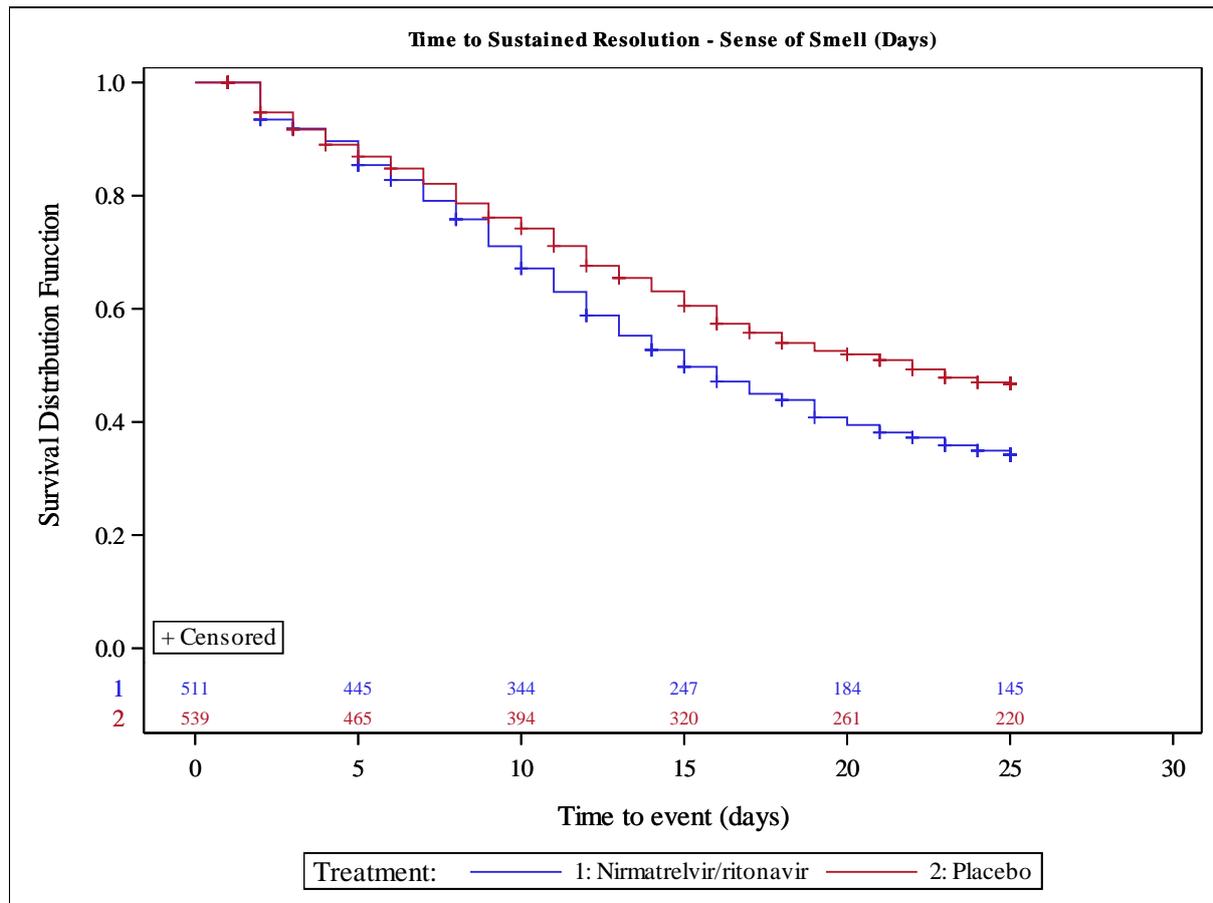


Abbildung 46: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Verlust des Geruchssinnes (Tage) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

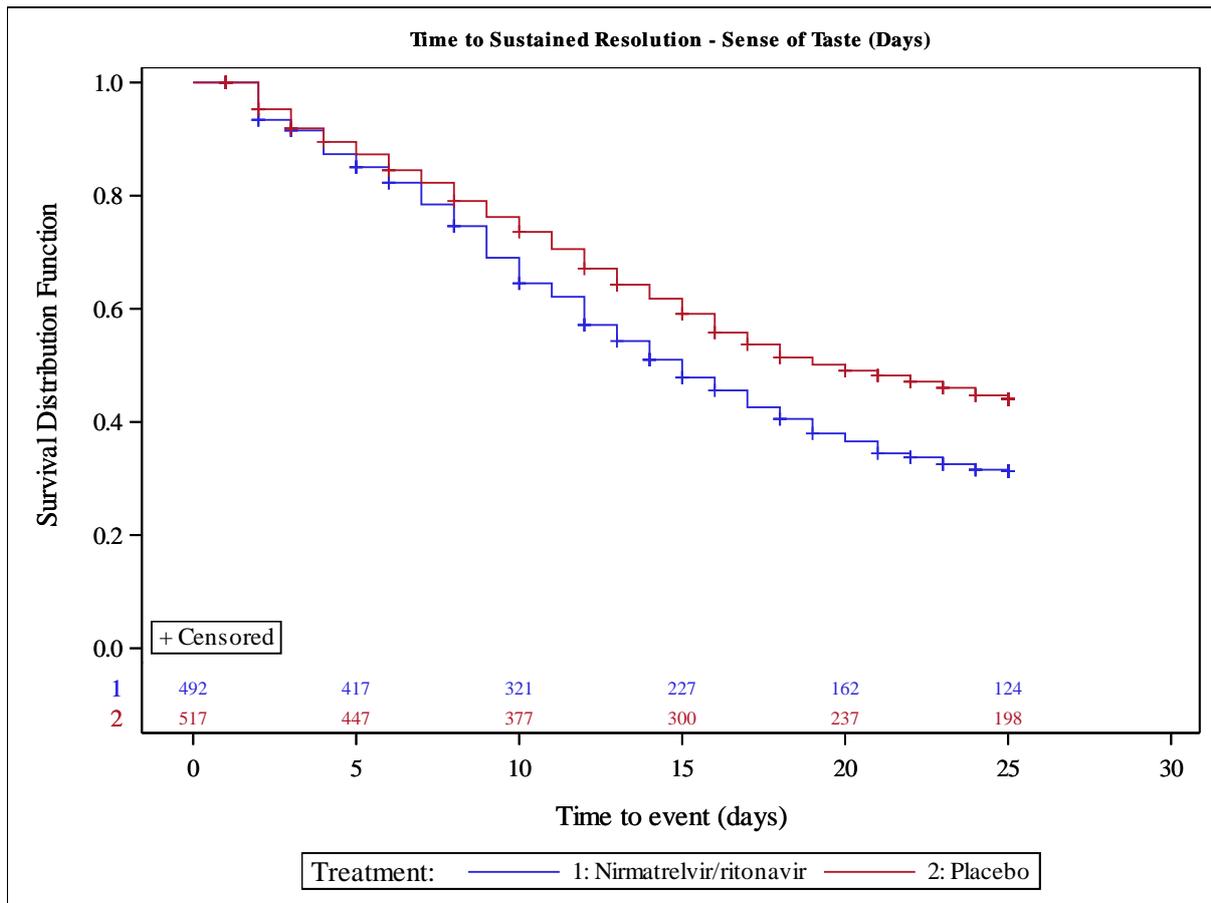


Abbildung 47: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Verlust des Geschmackssinnes (Tage) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) 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]	
<i>Maßgebliche Analyse</i>					
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)					
RKI-mITT2- Population	221/392 (56,4)	19,00 [17,00; 22,00]	166/377 (44,0)	NA [24,00; NA]	1,45 [1,18; 1,78] < 0,001
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Myalgie (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)					
RKI-mITT2- Population	59/83 (71,1)	11,00 [7,00; 13,00]	47/71 (66,2)	14,00 [10,00; 20,00]	1,31 [0,88; 1,96] 0,184
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)					
RKI-mITT2- Population	5/9 (55,6)	9,00 [2,00; NA]	1/8 (12,5)	NA [24,00; NA]	<u>RR</u> : 4,44 [0,65; 30,44] 0,129
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Schüttelfrost (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)					
RKI-mITT2- Population	41/47 (87,2)	4,00 [3,00; 5,00]	27/37 (73,0)	7,00 [5,00; 10,00]	1,67 [0,99; 2,82] 0,055
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Husten (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)					
RKI-mITT2- Population	31/48 (64,6)	19,00 [12,00; 22,00]	22/48 (45,8)	NA [18,00; NA]	1,63 [0,92; 2,90] 0,097
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Diarrhö (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)					
RKI-mITT2- Population	13/17 (76,5)	9,50 [6,00; 13,00]	6/10 (60,0)	17,00 [8,00; NA]	1,64 [0,51; 5,32] 0,411
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Heißes oder fiebriges Gefühl (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)					
RKI-mITT2- Population	40/44 (90,9)	4,00 [3,00; 7,00]	29/42 (69,0)	10,00 [7,00; 17,00]	2,32 [1,37; 3,91] 0,002

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

Endpunkt	Nirmatrelvir/ Ritonavir		Placebo		HR [95%-KI] p-Wert
	n/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Kopfschmerzen (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)					
RKI-mITT2- Population	61/79 (77,2)	10,00 [7,00; 12,00]	44/70 (62,9)	17,00 [13,00; 21,00]	1,57 [1,04; 2,36] 0,033
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Übelkeit (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)					
RKI-mITT2- Population	12/16 (75,0)	11,50 [5,00; 18,00]	11/18 (61,1)	15,00 [9,00; NA]	2,05 [0,71; 5,94] 0,188
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Verstopfte oder laufende Nase (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)					
RKI-mITT2- Population	16/28 (57,1)	13,00 [9,00; NA]	18/32 (56,3)	20,50 [14,00; NA]	1,02 [0,48; 2,19] 0,953
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Halsschmerzen (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)					
RKI-mITT2- Population	17/26 (65,4)	13,50 [7,00; 23,00]	15/26 (57,7)	18,00 [10,00; NA]	1,54 [0,70; 3,39] 0,285
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Erbrechen (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)					
RKI-mITT2- Population	2/3 (66,7)	15,00 [11,00; NA]	1/2 (50,0)	NA [3,00; NA]	0,98 [0,09; 10,98] 0,983
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Fatigue (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)					
RKI-mITT2- Population	58/96 (60,4)	17,00 [12,00; 22,00]	38/93 (40,9)	NA [24,00; NA]	2,14 [1,37; 3,35] 0,001
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Verlust des Geruchssinnes (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)					
RKI-mITT2- Population	132/240 (55,0)	20,00 [17,00; 23,00]	93/232 (40,1)	NA [25,00; NA]	1,53 [1,17; 2,01] 0,002
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Verlust des Geschmackssinnes (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)					
RKI-mITT2- Population	115/208 (55,3)	19,00 [17,00; 23,00]	76/194 (39,2)	NA [24,00; NA]	1,47 [1,09; 2,00] 0,013

Endpunkt	Nirmatrelvir/ Ritonavir		Placebo		HR [95%-KI] p-Wert
	n/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	
Quelle: Zusatzanalysen für die Studie EPIC-HR [49]					
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 Ereignis wurden bis zu Tag 28 oder bis zum letzten bekannten Lebenstag zensiert.					
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; NA: Nicht zutreffend; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie; RKI: Robert Koch-Institut; RR: Relatives Risiko					

Maßgebliche Analyse

Die Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) lag im Median bei 19 Tagen für Patienten, die mit Nirmatrelvir/Ritonavir behandelt wurden. Der Median wurde im Placebo-Arm nicht erreicht. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir (HR [95%-KI]: 1,45 [1,18; 1,78]; $p < 0,001$).

Hinsichtlich der Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) zeigte sich für die folgenden Symptome ein statistisch signifikanter Vorteil durch die Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir: Heißes oder fiebriges Gefühl (HR [95%-KI]: 2,32 [1,37; 3,91]; $p = 0,002$), Kopfschmerzen (HR [95%-KI]: 1,57 [1,04; 2,36]; $p = 0,033$), Fatigue (HR [95%-KI]: 2,14 [1,37; 3,35]; $p = 0,001$), Verlust des Geruchssinnes (HR [95%-KI]: 1,53 [1,17; 2,01]; $p = 0,002$) und für Verlust des Geschmackssinnes (HR [95%-KI]: 1,47 [1,09; 2,00]; $p = 0,013$).

Für die Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) zeigte sich für die Einzelsymptome Myalgie, Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden, Schüttelfrost, Husten, Diarrhö, Übelkeit, verstopfte oder laufende Nase, Halsschmerzen und Erbrechen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Abbildung 48 bis Abbildung 62 zeigen die Kaplan-Meier-Plots für die Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn).

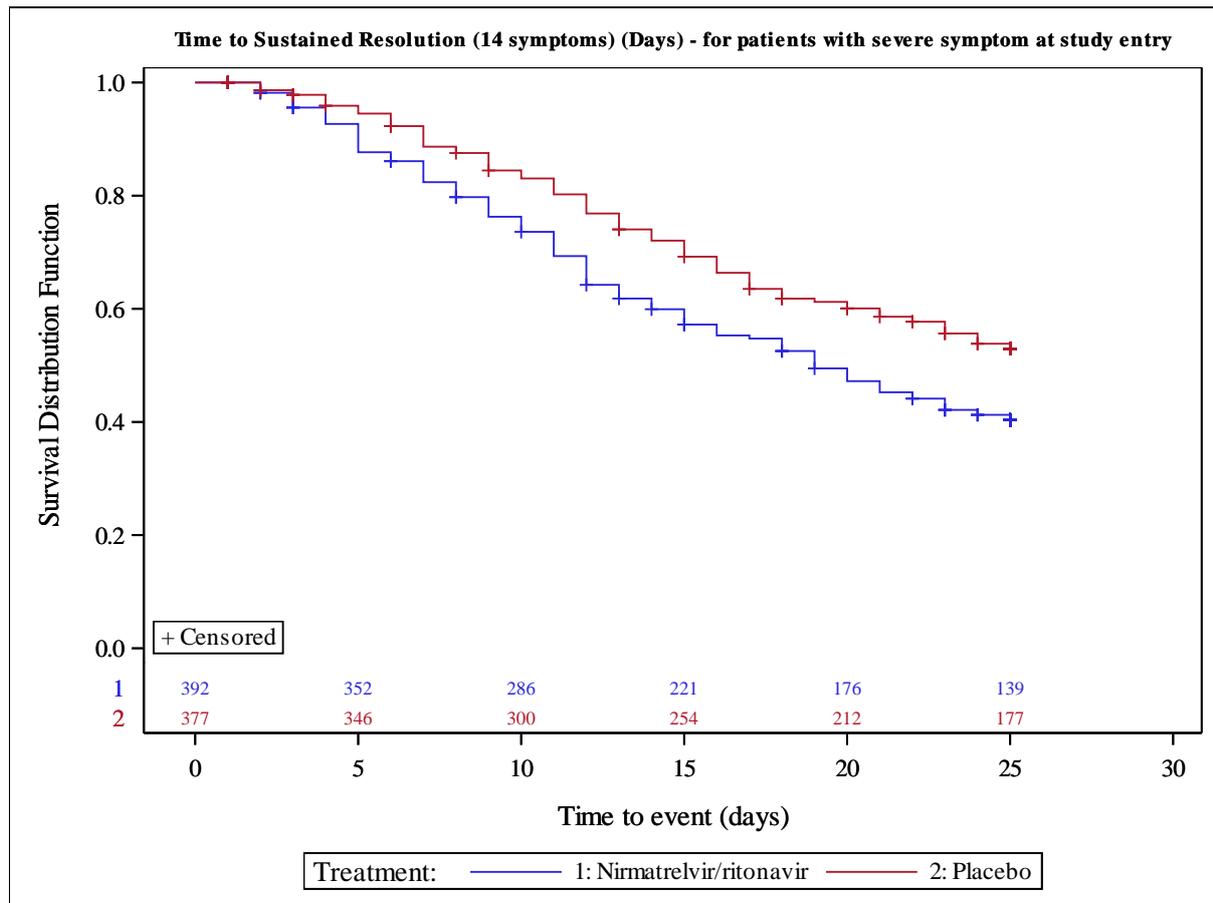


Abbildung 48: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

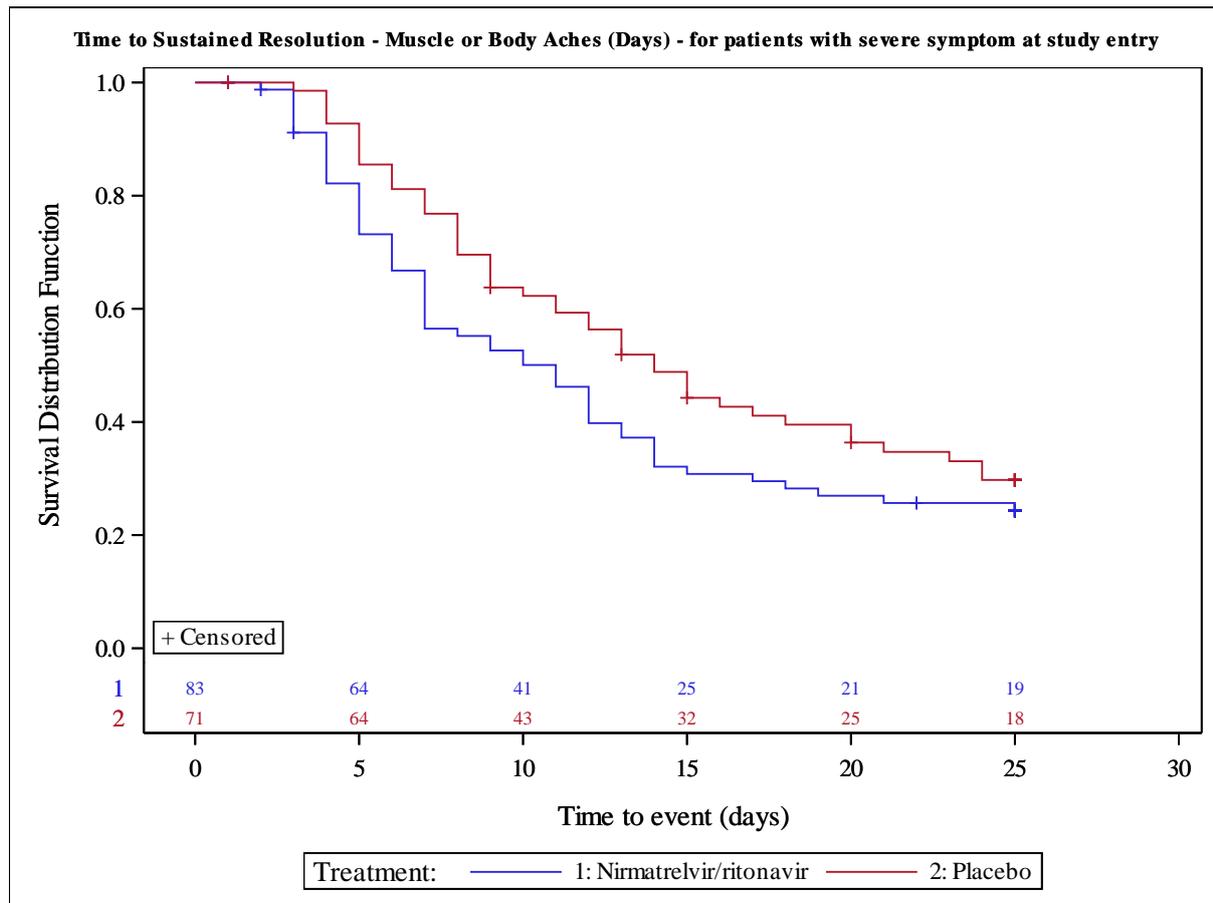


Abbildung 49: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Myalgie (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKM-ITT2-Population])

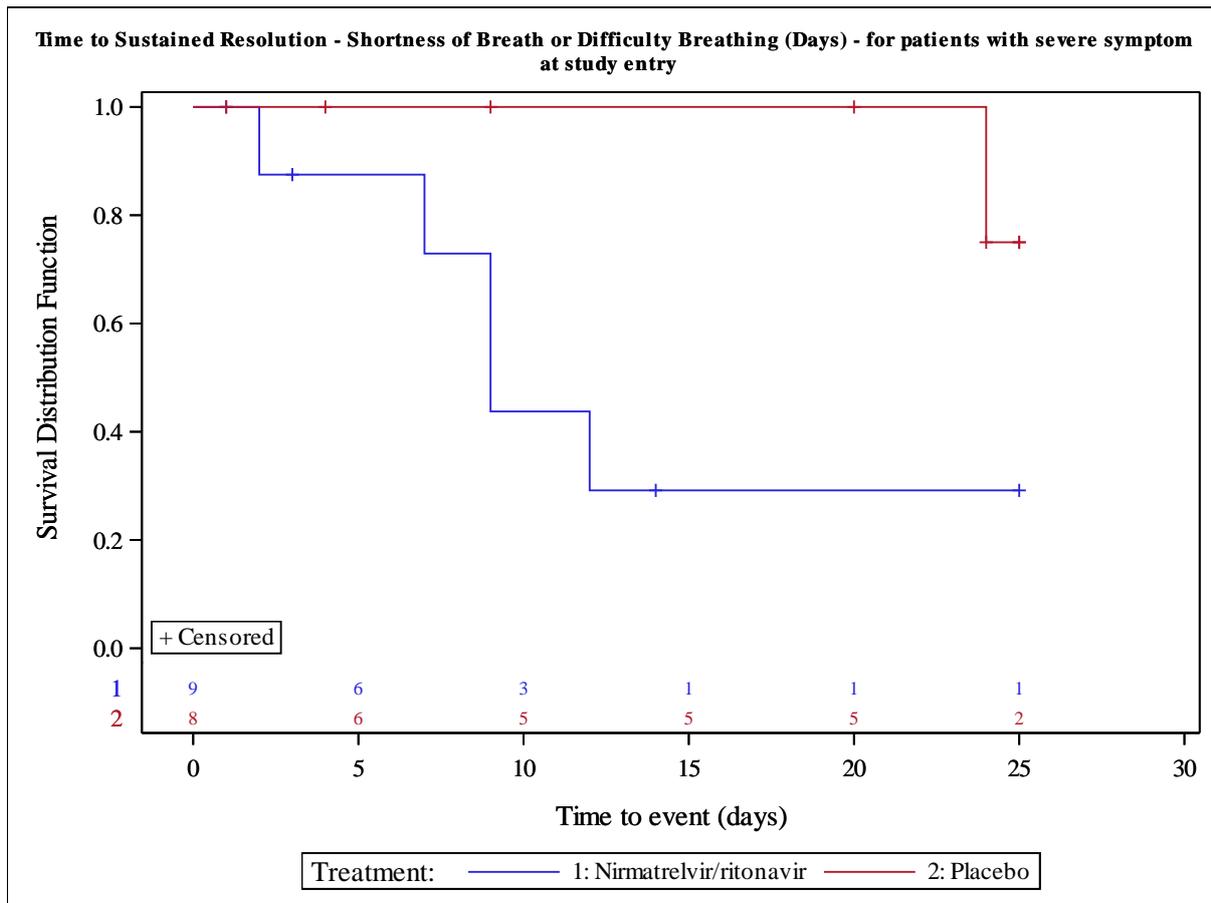


Abbildung 50: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

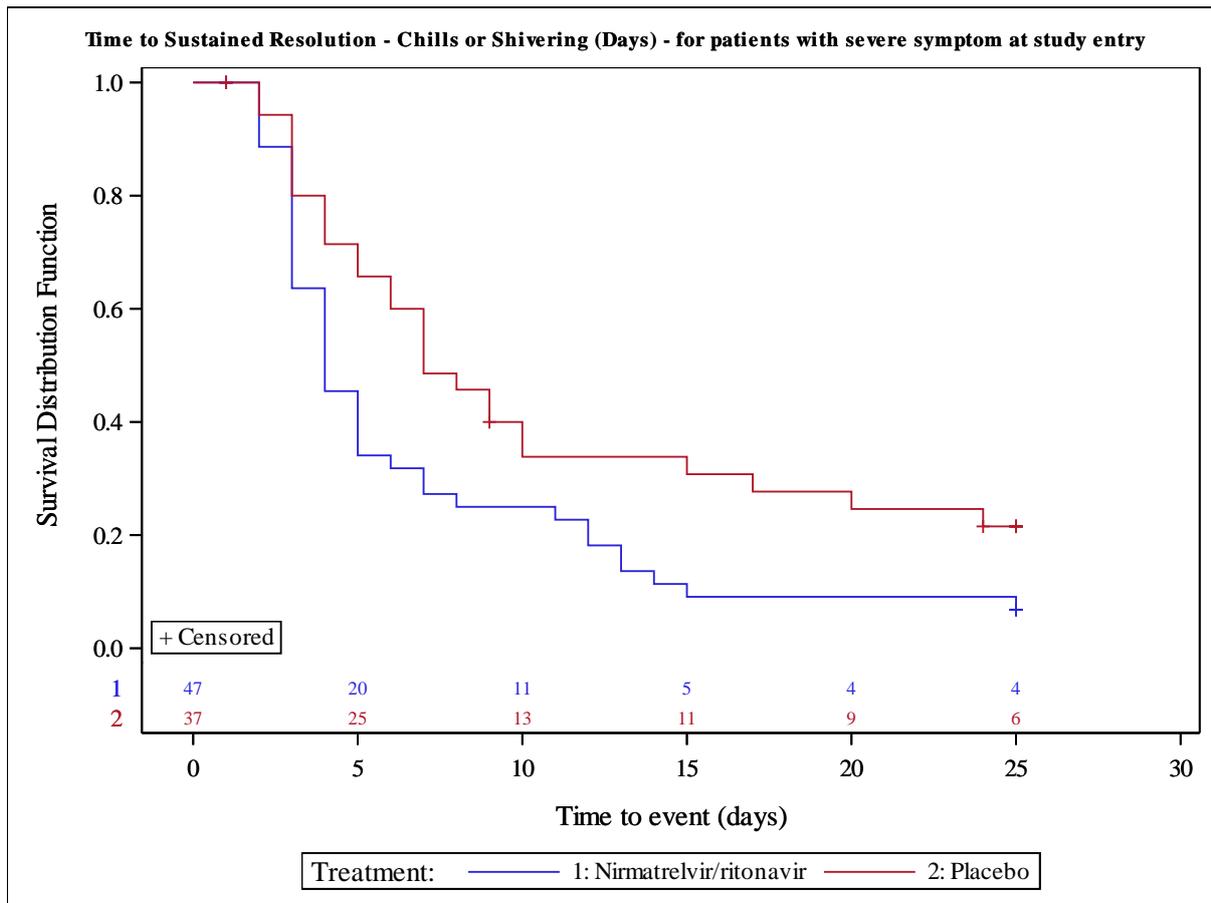


Abbildung 51: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Schüttelfrost (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

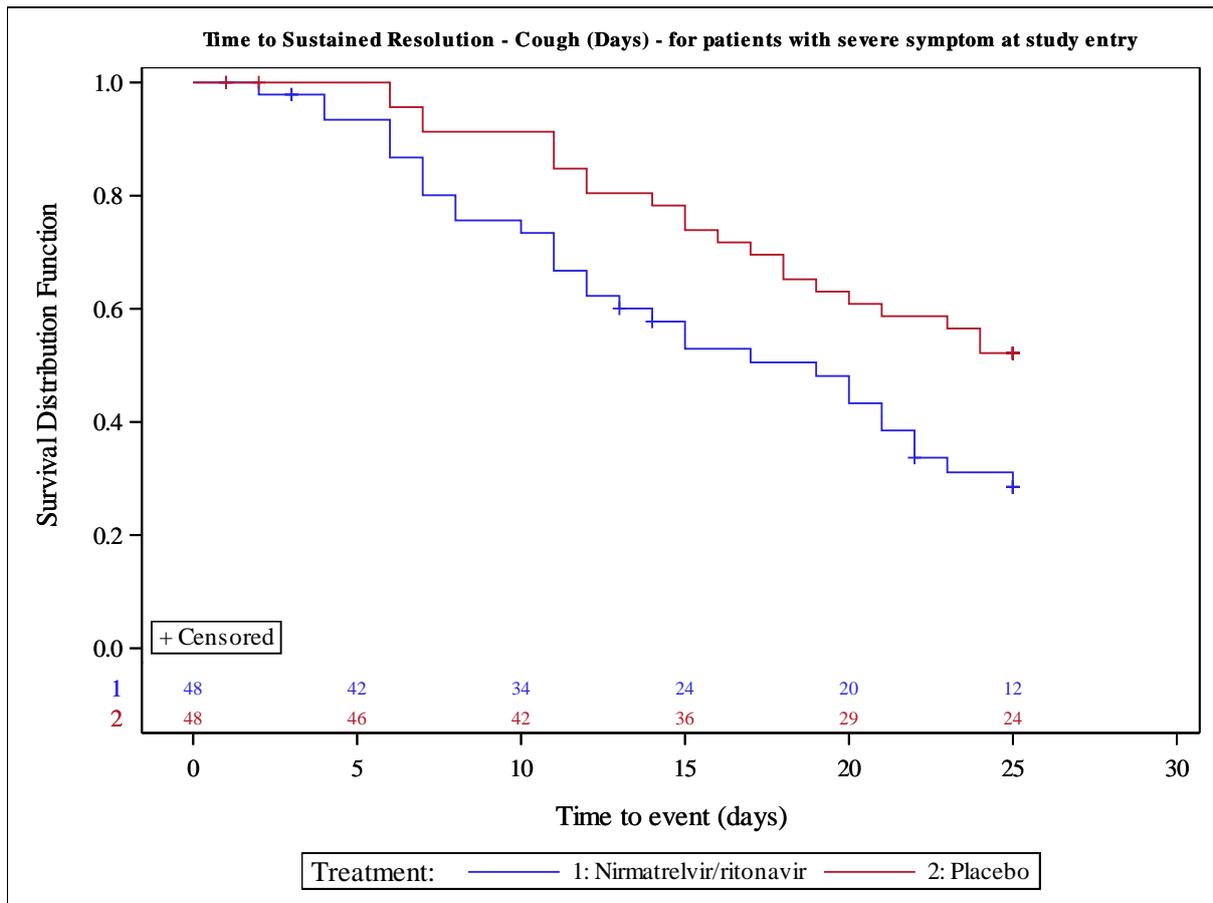


Abbildung 52: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Husten (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

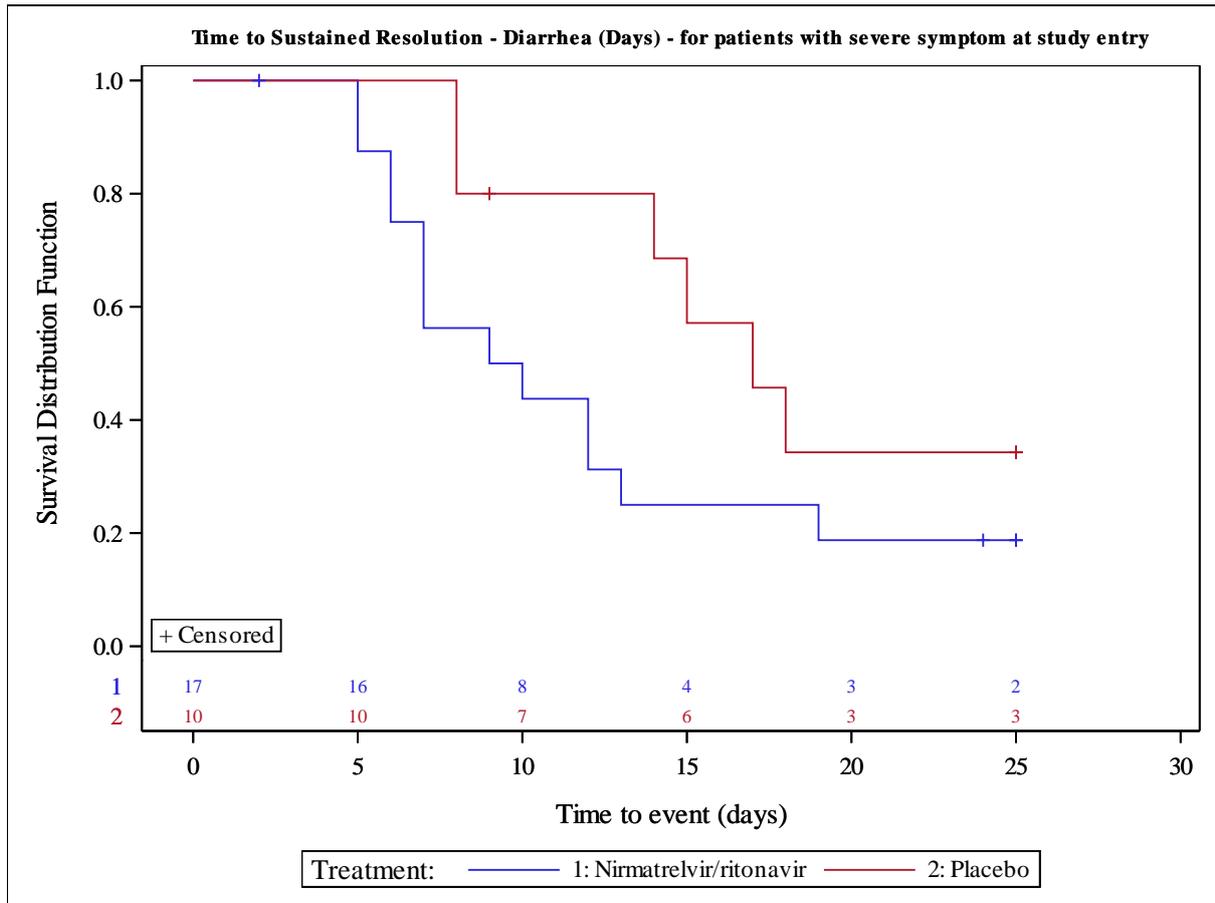


Abbildung 53: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Diarrhö (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

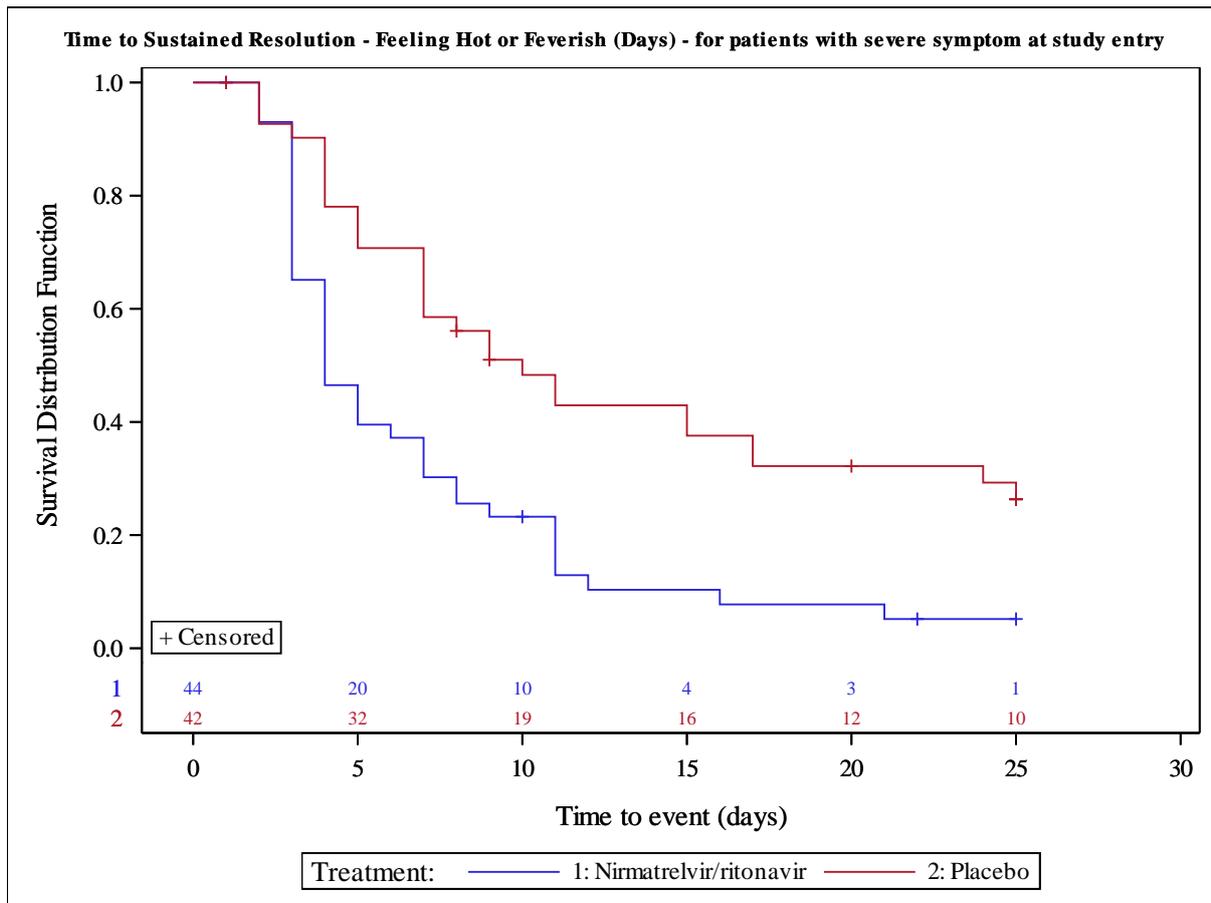


Abbildung 54: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Heißes oder fiebriges Gefühl (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

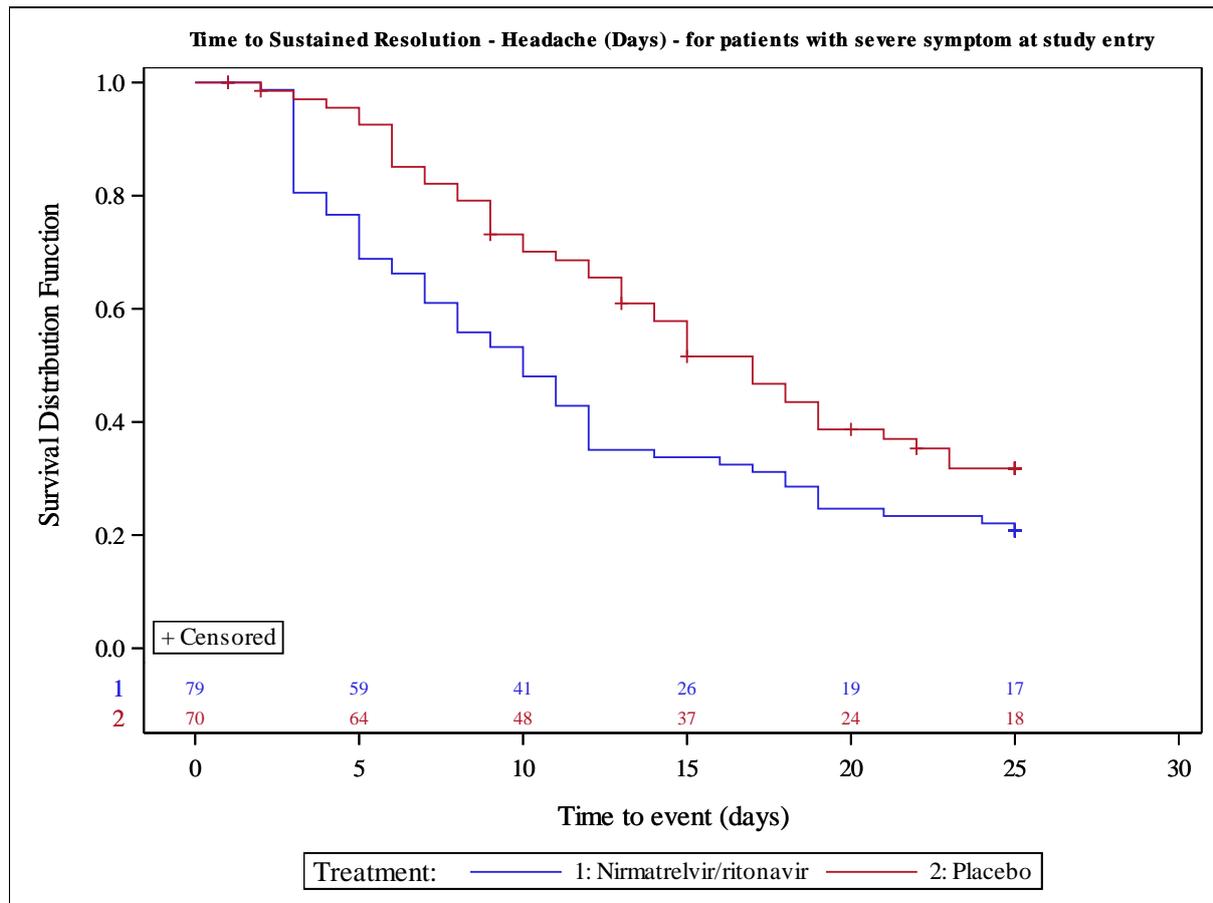


Abbildung 55: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Kopfschmerzen (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

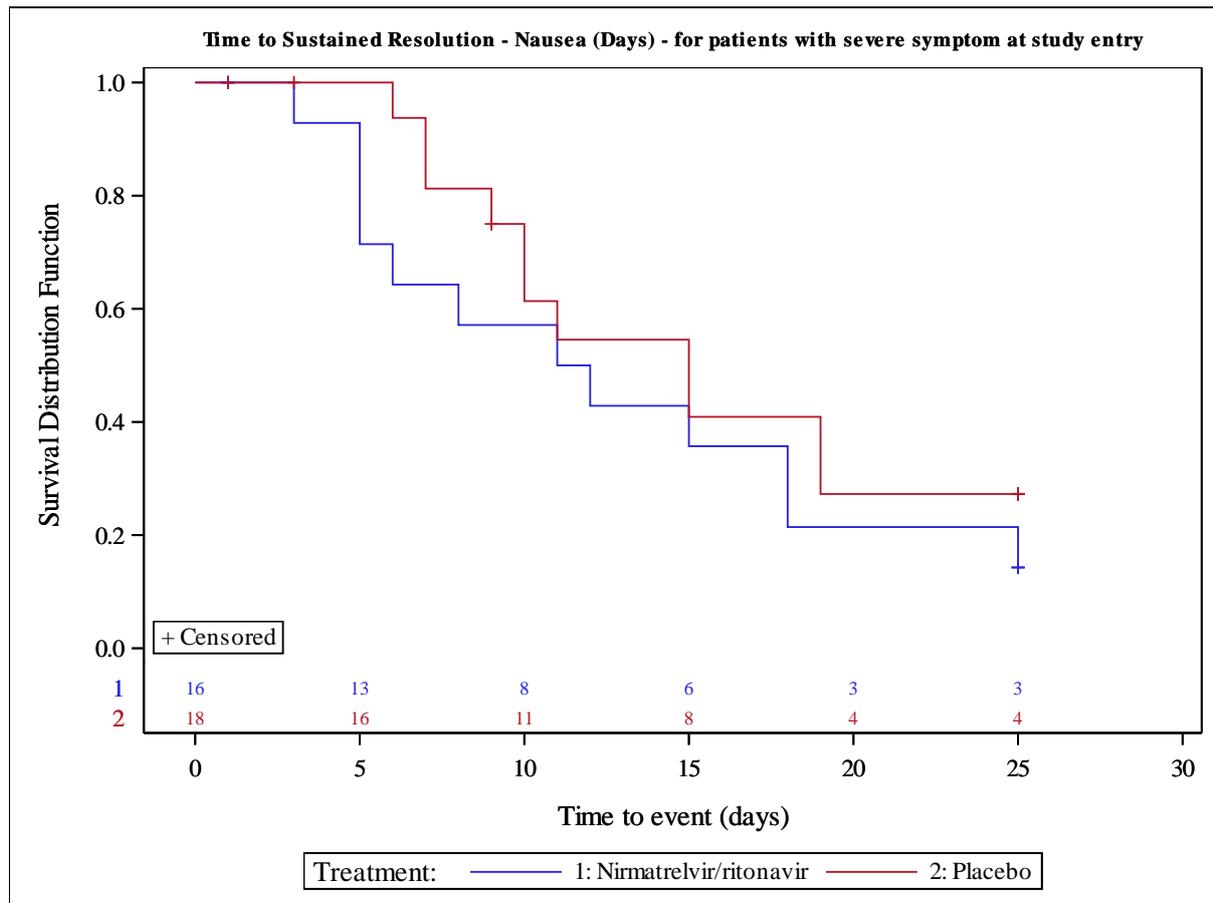


Abbildung 56: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Übelkeit (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

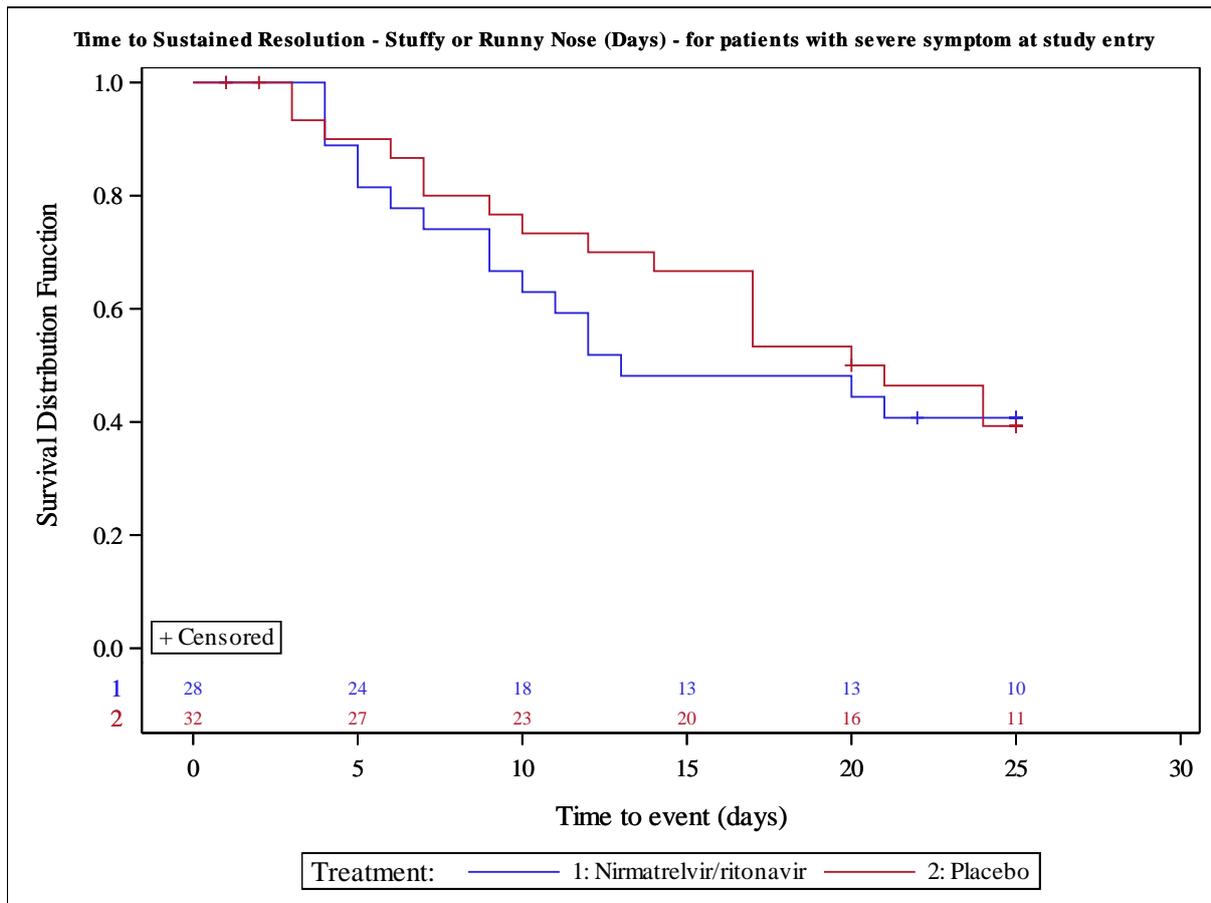


Abbildung 57: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Verstopfte oder laufende Nase (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

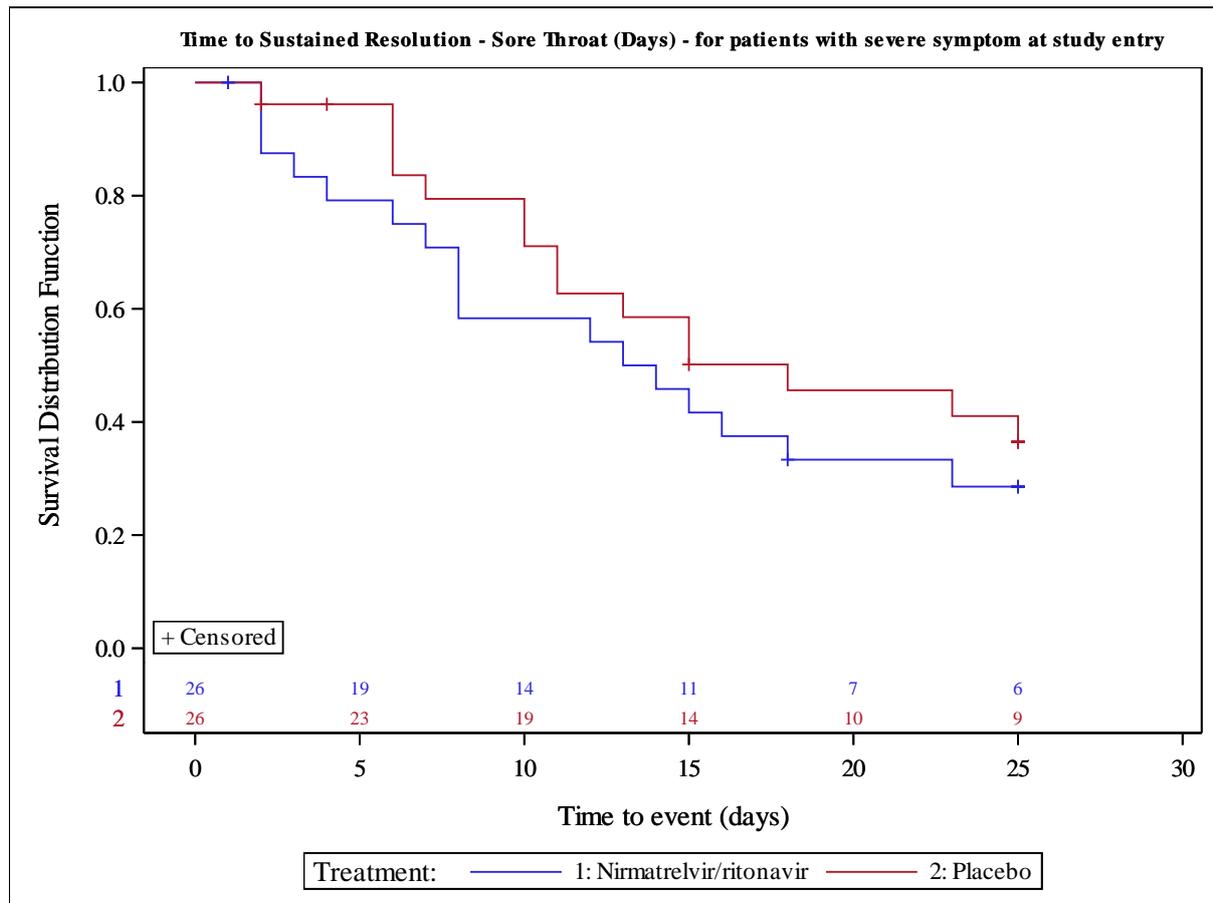


Abbildung 58: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Halsschmerzen (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

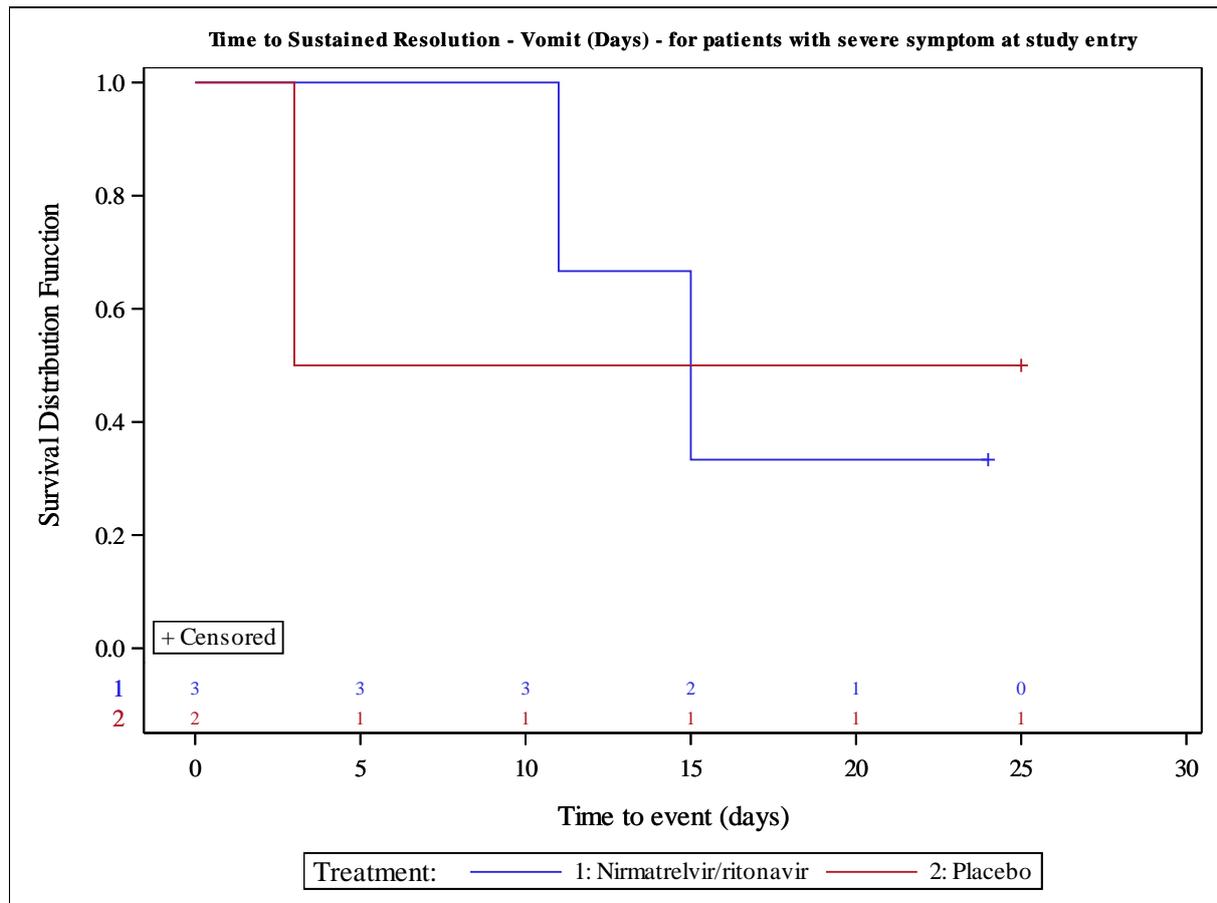


Abbildung 59: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Erbrechen (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

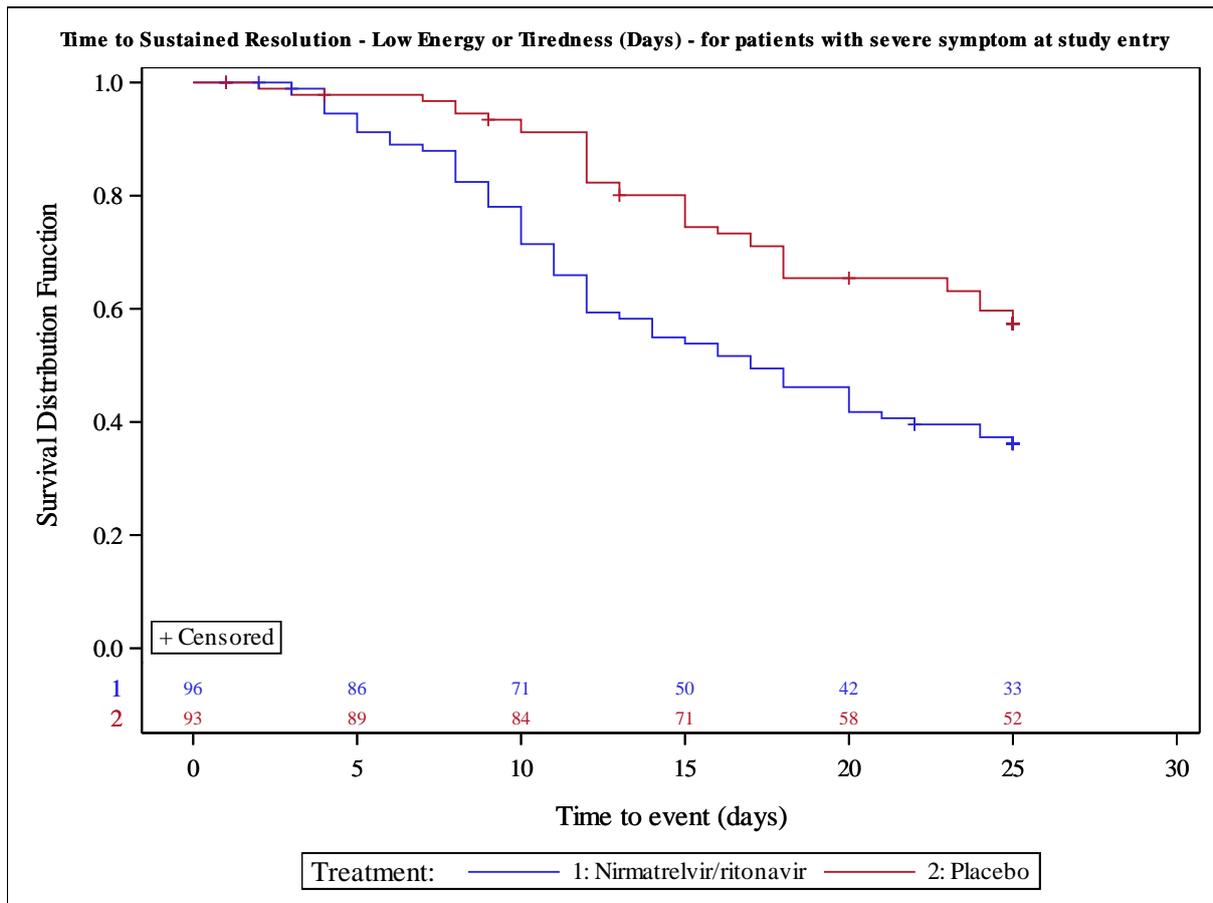


Abbildung 60: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Fatigue (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

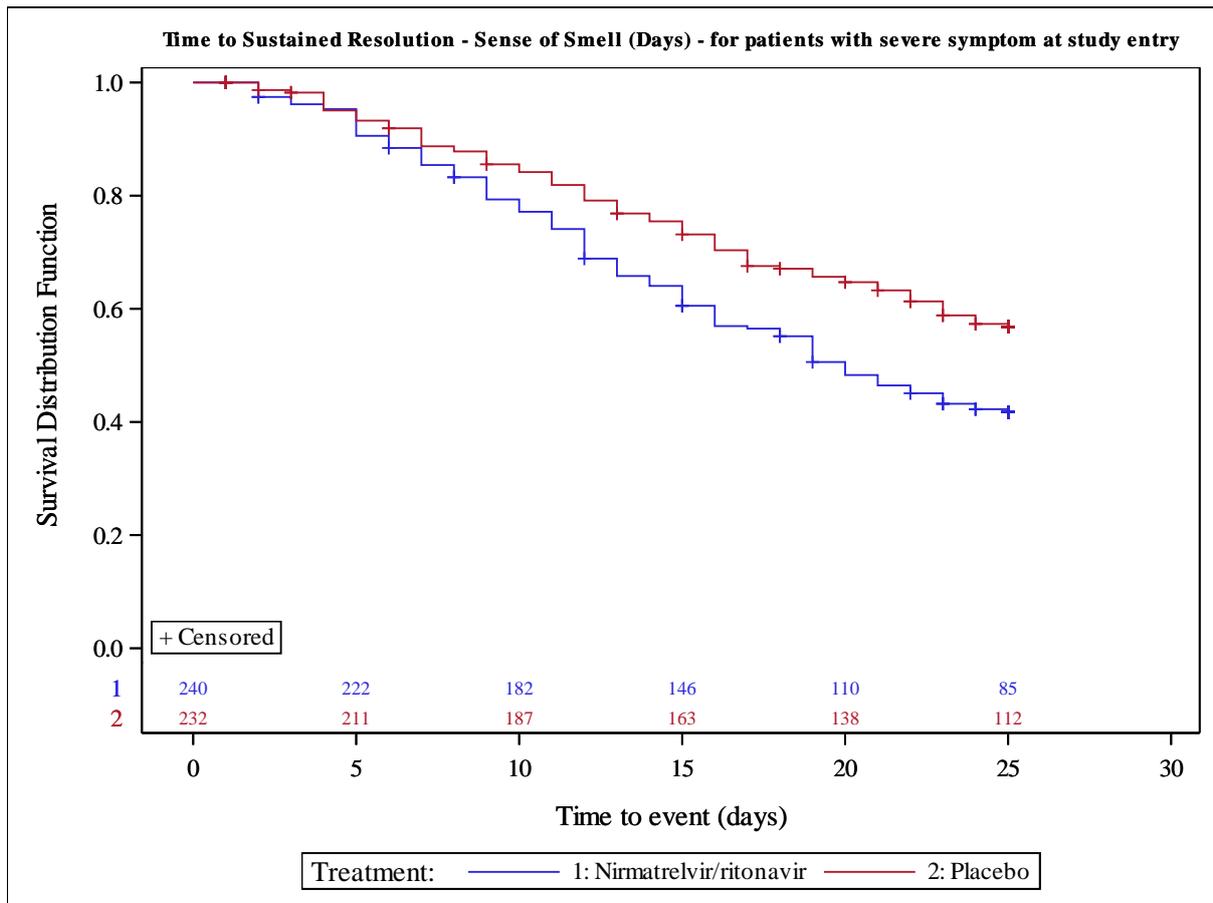


Abbildung 61: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Verlust des Geruchssinnes (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

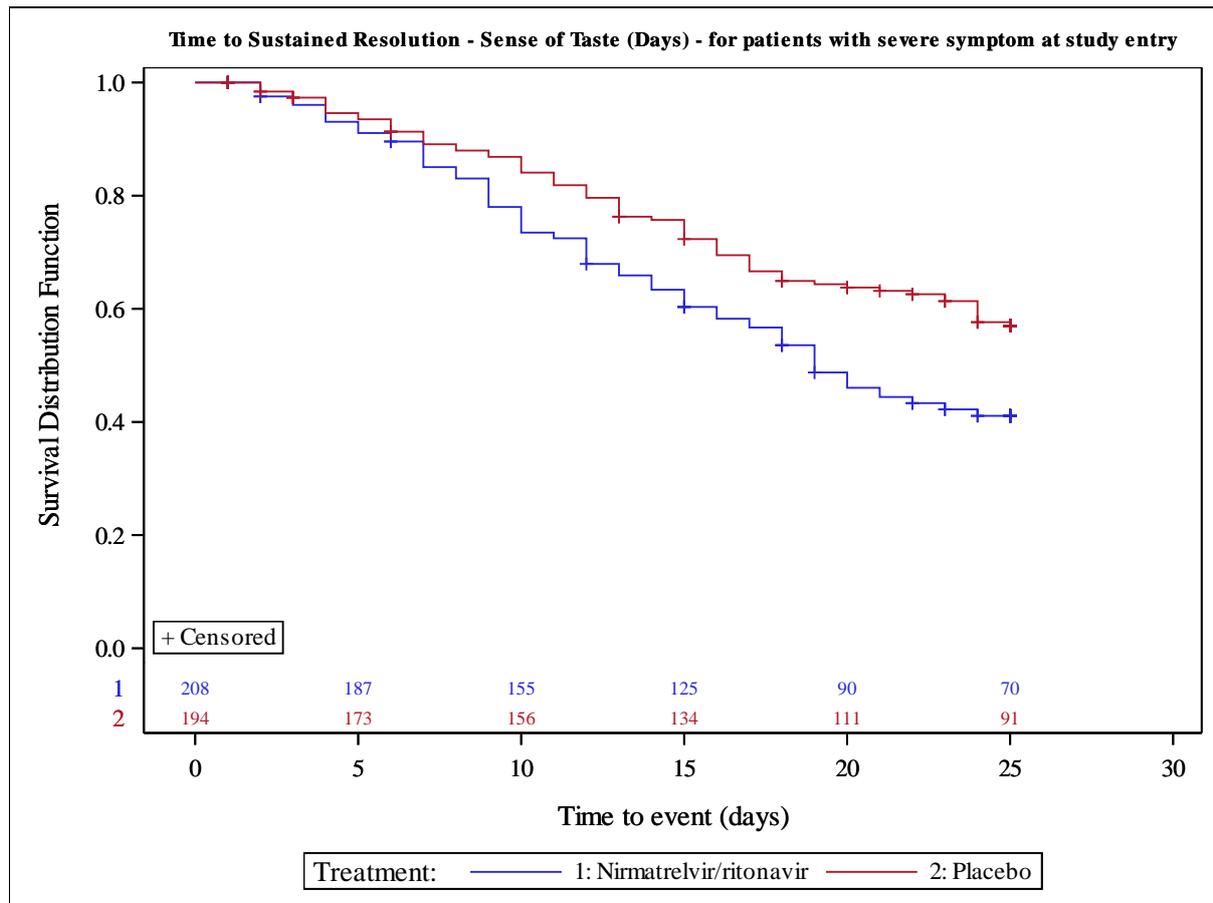


Abbildung 62: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Verlust des Geschmackssinnes (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

Verschlechterung der Symptomatik

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Verschlechterung der Symptomatik aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR)

Endpunkt	Nirmatrelvir/ Ritonavir	Placebo	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	n/N (%)	n/N (%)	
<i>Maßgebliche Analyse</i>			
Verschlechterung des Status in einem oder mehreren Symptom(en)			
RKI-mITT2- Population	760/928 (81,9)	755/955 (79,1)	1,02 [0,98; 1,07], 0,323 1,17 [0,93; 1,48], 0,184 0,02 [-0,02; 0,06], 0,277
Verschlechterung der Symptome: Myalgie			
RKI-mITT2- Population	196/928 (21,1)	222/955 (23,2)	0,92 [0,77; 1,09], 0,334 0,90 [0,72; 1,12], 0,344 -0,02 [-0,05; 0,02], 0,423
Verschlechterung der Symptome: Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden			
RKI-mITT2- Population	211/928 (22,7)	275/955 (28,8)	0,77 [0,66; 0,90], 0,001 0,71 [0,57; 0,88], 0,002 -0,05 [-0,09; -0,02], 0,006
Verschlechterung der Symptome: Schüttelfrost			
RKI-mITT2- Population	147/928 (15,8)	179/955 (18,7)	0,86 [0,70; 1,05], 0,132 0,84 [0,65; 1,07], 0,151 -0,02 [-0,06; 0,01], 0,188
Verschlechterung der Symptome: Husten			
RKI-mITT2- Population	208/928 (22,4)	229/955 (24,0)	0,92 [0,78; 1,09], 0,318 0,90 [0,72; 1,12], 0,329 -0,02 [-0,06; 0,02], 0,353
Verschlechterung der Symptome: Diarrhö			
RKI-mITT2- Population	236/928 (25,4)	213/955 (22,3)	1,13 [0,96; 1,33], 0,137 1,18 [0,94; 1,47], 0,155 0,02 [-0,02; 0,05], 0,337
Verschlechterung der Symptome: Heißes oder fiebriges Gefühl			
RKI-mITT2- Population	166/928 (17,9)	208/955 (21,8)	0,82 [0,68; 0,98], 0,032 0,78 [0,62; 0,99], 0,037 -0,03 [-0,07; 0,01], 0,091
Verschlechterung der Symptome: Kopfschmerzen			
RKI-mITT2- Population	228/928 (24,6)	259/955 (27,1)	0,90 [0,77; 1,05], 0,168 0,86 [0,70; 1,07], 0,167 -0,03 [-0,07; 0,01], 0,183
Verschlechterung der Symptome: Übelkeit			
RKI-mITT2- Population	204/928 (22,0)	220/955 (23,0)	0,96 [0,81; 1,13], 0,593 0,94 [0,75; 1,18], 0,594 -0,01 [-0,05; 0,03], 0,665

Endpunkt	Nirmatrelvir/ Ritonavir	Placebo	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	n/N (%)	n/N (%)	
Verschlechterung der Symptome: Verstopfte oder laufende Nase			
RKI-mITT2- Population	211/928 (22,7)	231/955 (24,2)	0,93 [0,79; 1,10], 0,415 0,92 [0,73; 1,14], 0,430 -0,01 [-0,05; 0,02], 0,501
Verschlechterung der Symptome: Halsschmerzen			
RKI-mITT2- Population	200/928 (21,6)	224/955 (23,5)	0,91 [0,77; 1,07], 0,258 0,88 [0,71; 1,10], 0,268 -0,01 [-0,05; 0,03], 0,588
Verschlechterung der Symptome: Erbrechen			
RKI-mITT2- Population	73/928 (7,9)	86/955 (9,0)	0,88 [0,65; 1,19], 0,411 0,87 [0,62; 1,21], 0,398 -0,01 [-0,04; 0,01], 0,328
Verschlechterung der Symptome: Fatigue			
RKI-mITT2- Population	217/928 (23,4)	243/955 (25,4)	0,91 [0,78; 1,07], 0,265 0,88 [0,71; 1,09], 0,236 -0,03 [-0,07; 0,01], 0,194
Verschlechterung der Symptome: Verlust des Geruchssinnes			
RKI-mITT2- Population	228/928 (24,6)	239/955 (25,0)	0,97 [0,83; 1,14], 0,688 0,96 [0,77; 1,19], 0,696 -0,01 [-0,05; 0,03], 0,645
Verschlechterung der Symptome: Verlust des Geschmackssinnes			
RKI-mITT2- Population	226/928 (24,4)	229/955 (24,0)	1,01 [0,86; 1,18], 0,931 1,00 [0,80; 1,25], 0,986 -0,01 [-0,05; 0,03], 0,640
<i>Sensitivitätsanalyse</i>			
Verschlechterung des Status in einem oder mehreren Symptom(en) (NRI)			
RKI-mITT2- Population	760/944 (80,5)	755/964 (78,3)	1,02 [0,97; 1,06], 0,512 1,12 [0,90; 1,41], 0,314 0,01 [-0,02; 0,05], 0,448
Verschlechterung der Symptome: Myalgie (NRI)			
RKI-mITT2- Population	196/944 (20,8)	222/964 (23,0)	0,91 [0,77; 1,08], 0,293 0,89 [0,71; 1,11], 0,303 -0,02 [-0,05; 0,02], 0,377
Verschlechterung der Symptome: Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden (NRI)			
RKI-mITT2- Population	211/944 (22,4)	275/964 (28,5)	0,77 [0,66; 0,90], 0,001 0,71 [0,57; 0,87], 0,001 -0,06 [-0,09; -0,02], 0,004
Verschlechterung der Symptome: Schüttelfrost (NRI)			
RKI-mITT2- Population	147/944 (15,6)	179/964 (18,6)	0,85 [0,69; 1,04], 0,116 0,83 [0,65; 1,06], 0,133 -0,02 [-0,06; 0,01], 0,173

Endpunkt	Nirmatrelvir/ Ritonavir	Placebo	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	n/N (%)	n/N (%)	
Verschlechterung der Symptome: Husten (NRI)			
RKI-mITT2- Population	208/944 (22,0)	229/964 (23,8)	0,91 [0,77; 1,08], 0,286 0,89 [0,71; 1,11], 0,294 -0,02 [-0,06; 0,02], 0,315
Verschlechterung der Symptome: Diarrhö (NRI)			
RKI-mITT2- Population	236/944 (25,0)	213/964 (22,1)	1,12 [0,96; 1,32], 0,163 1,16 [0,93; 1,45], 0,181 0,02 [-0,02; 0,05], 0,372
Verschlechterung der Symptome: Heißes oder fiebriges Gefühl (NRI)			
RKI-mITT2- Population	166/944 (17,6)	208/964 (21,6)	0,81 [0,67; 0,98], 0,026 0,77 [0,61; 0,98], 0,031 -0,03 [-0,07; 0,00], 0,081
Verschlechterung der Symptome: Kopfschmerzen (NRI)			
RKI-mITT2- Population	228/944 (24,2)	259/964 (26,9)	0,89 [0,76; 1,04], 0,148 0,86 [0,69; 1,06], 0,146 -0,03 [-0,07; 0,01], 0,159
Verschlechterung der Symptome: Übelkeit (NRI)			
RKI-mITT2- Population	204/944 (21,6)	220/964 (22,8)	0,95 [0,80; 1,12], 0,536 0,93 [0,75; 1,17], 0,543 -0,01 [-0,05; 0,03], 0,624
Verschlechterung der Symptome: Verstopfte oder laufende Nase (NRI)			
RKI-mITT2- Population	211/944 (22,4)	231/964 (24,0)	0,93 [0,79; 1,10], 0,376 0,91 [0,73; 1,13], 0,390 -0,01 [-0,05; 0,02], 0,465
Verschlechterung der Symptome: Halsschmerzen (NRI)			
RKI-mITT2- Population	200/944 (21,2)	224/964 (23,2)	0,90 [0,76; 1,07], 0,221 0,87 [0,70; 1,09], 0,228 -0,01 [-0,05; 0,03], 0,540
Verschlechterung der Symptome: Erbrechen (NRI)			
RKI-mITT2- Population	73/944 (7,7)	86/964 (8,9)	0,88 [0,65; 1,18], 0,387 0,86 [0,62; 1,20], 0,376 -0,01 [-0,04; 0,01], 0,318
Verschlechterung der Symptome: Fatigue (NRI)			
RKI-mITT2- Population	217/944 (23,0)	243/964 (25,2)	0,91 [0,77; 1,07], 0,232 0,87 [0,70; 1,08], 0,205 -0,03 [-0,07; 0,01], 0,166
Verschlechterung der Symptome: Verlust des Geruchssinnes (NRI)			
RKI-mITT2- Population	228/944 (24,2)	239/964 (24,8)	0,96 [0,82; 1,13], 0,636 0,95 [0,76; 1,18], 0,637 -0,01 [-0,05; 0,03], 0,582

Endpunkt	Nirmatrelvir/ Ritonavir	Placebo	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	n/N (%)	n/N (%)	
Verschlechterung der Symptome: Verlust des Geschmackssinnes (NRI)			
RKI-mITT2- Population	226/944 (23,9)	229/964 (23,8)	1,00 [0,85; 1,18], 0,992 0,99 [0,80; 1,24], 0,951 -0,01 [-0,05; 0,03], 0,597
<p>Quelle: Zusatzanalysen für die Studie EPIC-HR [49]</p> <p>Der Behandlungseffekt wurde durch das Relative Risiko (RR) mit jeweiligem 95%-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 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 (OR) sowie die adjustierte Risikodifferenz (RD) mit dem jeweiligen 95%-KI und zweiseitigem p-Wert dargestellt. Falls ein adjustiertes Modell nicht konvergierte, wurden nicht adjustierte Schätzer mit zugehörigem KI berichtet.</p> <p>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; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RKI: Robert Koch-Institut; RR: Relatives Risiko</p>			

Maßgebliche Analyse

Bei der Verschlechterung des Status in einem oder mehreren Symptomen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm und Placebo-Arm (RR [95%-KI]: 1,02 [0,98; 1,07], $p = 0,323$).

Bei Betrachtung der einzelnen Symptome zeigte sich für Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden (RR [95%-KI]: 0,77 [0,66; 0,90]; $p = 0,001$) und für heißes oder fiebriges Gefühl (RR [95%-KI]: 0,82 [0,68; 0,98]; $p = 0,032$) ein statistisch signifikant geringeres Risiko einer Verschlechterung für Patienten im Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm.

Sensitivitätsanalyse

Die Sensitivitätsanalyse, in der fehlende Werte mittels NRI ersetzt wurden, bestätigte das Ergebnis der maßgeblichen Analyse.

Auftreten schwerer Symptome

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Auftreten schwerer Symptome (Gesamtrate) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR)

Endpunkt	Nirmatrelvir/ Ritonavir	Placebo	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	n/N (%)	n/N (%)	
<i>Maßgebliche Analyse</i>			
Auftreten schwerer Symptome			
RKI-mITT2- Population	445/928 (48,0)	451/955 (47,2)	1,01 [0,92; 1,11], 0,804 1,05 [0,86; 1,27], 0,651 0,01 [-0,04; 0,05], 0,756
<i>Sensitivitätsanalyse</i>			
Auftreten schwerer Symptome (NRI)			
RKI-mITT2- Population	435/944 (46,1)	434/964 (45,0)	1,02 [0,92; 1,12], 0,749 1,05 [0,87; 1,26], 0,639 0,01 [-0,04; 0,05], 0,712
<p>Quelle: Zusatzanalysen für die Studie EPIC-HR [49]</p> <p>Der Behandlungseffekt wurde durch das Relative Risiko (RR) mit jeweiligem 95% -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 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 (OR) sowie die adjustierte Risikodifferenz (RD) mit dem jeweiligen 95%-KI und zweiseitigem p-Wert dargestellt. Falls ein adjustiertes Modell nicht konvergierte, wurden nicht adjustierte Schätzer mit zugehörigem KI berichtet.</p> <p>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; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RKI: Robert Koch-Institut; RR: Relatives Risiko</p>			

Maßgebliche Analyse

Bei der Betrachtung der Gesamtrate der schweren Symptome (RR [95%-KI]: 1,01 [0,92; 1,11], $p = 0,804$) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir und Placebo.

Sensitivitätsanalyse

Die Sensitivitätsanalyse, in der fehlende Werte mittels NRI ersetzt wurden, bestätigte das Ergebnis der maßgeblichen Analyse.

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

Mittlere Veränderung der Symptomatik

Tabelle 4-41: Ergebnisse zur mittleren Veränderung der krankheitsbedingten Symptome aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR – [RKI-mITT2-Population])

Studienarm	Baseline		Veränderung über Behandlungszeitraum (LS-Means)		Mittlere Änderung über den Behandlungszeitraum Differenz Nirmatrelvir/Ritonavir [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung über den Behandlungszeitraum Hedges' g Nirmatrelvir/Ritonavir [95%-KI] p-Wert
	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD		
<i>Sensitivitätsanalyse</i>						
Myalgie – Mittlere Veränderung						
Nirmatrelvir/Ritonavir	876	1,36 ± 0,90	865	-1,01 (0,02)	-0,08 [-0,12; -0,05] < 0,001	-0,13 [-0,22; -0,03] < 0,008
Placebo	918	1,31 ± 0,89	903	-0,93 (0,02)		
Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden – Mittlere Veränderung						
Nirmatrelvir/Ritonavir	876	0,59 ± 0,77	865	-0,42 (0,02)	-0,11 [-0,14; -0,08] < 0,001	-0,19 [-0,28; -0,10] < 0,001
Placebo	918	0,60 ± 0,77	903	-0,31 (0,02)		
Schüttelfrost – Mittlere Veränderung						
Nirmatrelvir/Ritonavir	876	0,96 ± 0,93	865	-0,79 (0,01)	-0,06 [-0,09; -0,04] < 0,001	-0,16 [-0,26; -0,07] < 0,001
Placebo	918	0,86 ± 0,89	903	-0,72 (0,01)		

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

Studienarm	Baseline		Veränderung über Behandlungszeitraum (LS-Means)		Mittlere Änderung über den Behandlungszeitraum Differenz Nirmatrelvir/Ritonavir [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung über den Behandlungszeitraum Hedges' g Nirmatrelvir/Ritonavir [95%-KI] p-Wert
	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD		
Husten – Mittlere Veränderung						
Nirmatrelvir/Ritonavir	876	1,28 ± 0,82	865	-0,85 (0,02)	-0,08 [-0,11; -0,04] < 0,001	-0,12 [-0,21; -0,03] 0,012
Placebo	918	1,29 ± 0,81	903	-0,78 (0,02)		
Diarrhö – Mittlere Veränderung						
Nirmatrelvir/Ritonavir	876	0,34 ± 0,69	865	-0,22 (0,01)	0,01 [-0,01; 0,02] 0,417	0,03 [-0,07; 0,12] 0,593
Placebo	918	0,30 ± 0,63	903	-0,22 (0,01)		
Heißes oder fiebriges Gefühl – Mittlere Veränderung						
Nirmatrelvir/Ritonavir	876	0,95 ± 0,92	865	-0,81 (0,01)	-0,07 [-0,09; -0,05] < 0,001	-0,18 [-0,27; -0,09] < 0,001
Placebo	918	0,93 ± 0,90	903	-0,74 (0,01)		
Kopfschmerzen – Mittlere Veränderung						
Nirmatrelvir/Ritonavir	876	1,24 ± 0,95	865	-0,94 (0,02)	-0,07 [-0,10; -0,04] < 0,001	-0,12 [-0,22; -0,03] 0,010
Placebo	918	1,16 ± 0,93	903	-0,87 (0,02)		

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

Studienarm	Baseline		Veränderung über Behandlungszeitraum (LS-Means)		Mittlere Änderung über den Behandlungszeitraum Differenz Nirmatrelvir/Ritonavir [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung über den Behandlungszeitraum Hedges' g Nirmatrelvir/Ritonavir [95%-KI] p-Wert
	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD		
Übelkeit – Mittlere Veränderung						
Nirmatrelvir/Ritonavir	876	0,46 ± 0,75	865	NA (NA)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Placebo	918	0,47 ± 0,75	903	NA (NA)		
Verstopfte oder laufende Nase – Mittlere Veränderung						
Nirmatrelvir/Ritonavir	876	1,03 ± 0,84	865	-0,76 (0,02)	-0,06 [-0,09; -0,03] < 0,001	-0,10 [-0,20; -0,01] 0,030
Placebo	918	0,98 ± 0,84	903	-0,70 (0,02)		
Halsschmerzen – Mittlere Veränderung						
Nirmatrelvir/Ritonavir	876	0,79 ± 0,86	865	-0,64 (0,02)	-0,06 [-0,08; -0,03] < 0,001	-0,12 [-0,22; -0,03] 0,009
Placebo	918	0,79 ± 0,84	903	-0,59 (0,02)		
Erbrechen – Mittlere Veränderung						
Nirmatrelvir/Ritonavir	876	0,10 ± 0,37	865	NA (NA)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Placebo	918	0,12 ± 0,39	903	NA (NA)		

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

Studienarm	Baseline		Veränderung über Behandlungszeitraum (LS-Means)		Mittlere Änderung über den Behandlungszeitraum Differenz Nirmatrelvir/Ritonavir [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung über den Behandlungszeitraum Hedges' g Nirmatrelvir/Ritonavir [95%-KI] p-Wert
	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD		
Fatigue – Mittlere Veränderung						
Nirmatrelvir/Ritonavir	876	1,54 ± 0,86	865	-1,01 (0,03)	-0,11 [-0,15; -0,06] < 0,001	-0,14 [-0,24; -0,05] 0,003
Placebo	918	1,52 ± 0,84	903	-0,90 (0,03)		
Verlust des Geruchssinnes – Mittlere Veränderung						
Nirmatrelvir/Ritonavir	876	0,80 ± 0,84	865	-0,38 (0,03)	-0,07 [-0,11; -0,02] 0,005	-0,09 [-0,18; 0,01] 0,070
Placebo	918	0,80 ± 0,82	903	-0,31 (0,03)		
Verlust des Geschmackssinnes – Mittlere Veränderung						
Nirmatrelvir/Ritonavir	876	0,74 ± 0,82	865	-0,40 (0,02)	-0,07 [-0,11; -0,03] 0,001	-0,10 [-0,19; -0,01] 0,039
Placebo	918	0,73 ± 0,79	903	-0,33 (0,02)		

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

Studienarm	Baseline		Veränderung über Behandlungszeitraum (LS-Means)		Mittlere Änderung über den Behandlungszeitraum Differenz Nirmatrelvir/Ritonavir [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung über den Behandlungszeitraum Hedges' g Nirmatrelvir/Ritonavir [95%-KI] p-Wert
	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD		
<p>Quelle: Zusatzanalysen für die Studie EPIC-HR [49]</p> <p>Der Behandlungseffekt wurde gemäß dem SAP durch die MWD zwischen den Behandlungsgruppen mit einem 95% -KI und p-Wert quantifiziert. Das MMRM-Modell mit unstrukturierter Kovarianz-Matrix beinhaltet gemäß SAP den zufälligen Effekt Patient, die drei festen Effekte Behandlung, Visite sowie Interaktion Visite*Behandlung, und als Kovariablen Viruslast zu Baseline, Serologiestatus zu Baseline, Region, Behandlung oder geplante Behandlung mit monoklonalen Antikörpern gegen COVID-19 zu Studienbeginn sowie Zeit zwischen Auftreten der Symptome und Gabe der ersten Dosis. Falls ein adjustiertes Modell nicht konvergierte, wurden nicht adjustierte Schätzer mit zugehörigem KI berichtet. Bei Endpunkten, bei denen keine Responderanalyse verfügbar war, wurde zur Überprüfung der klinischen Relevanz das Hedges' g berechnet. Um bezüglich der Signifikanzaussage Konsistenz zwischen der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) und der präspezifizierten Ausgangsanalyse zu wahren, wurden auch bei der Berechnung der SMD die adjustierten Schätzer aus dem entsprechenden Modell verwendet. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Least-Square-Mittelwert; mITT: modified Intention-to-Treat; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: Nicht zutreffend; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RKI: Robert Koch- Institut; SAP: Statistischer Analyseplan; SD: Standardabweichung; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz</p>						

Sensitivitätsanalyse

Hinsichtlich der Ergebnisse zur mittleren Veränderung der krankheitsbedingten Symptome zeigten sich für fast alle erhobenen Symptome statistisch signifikante, aber nicht klinisch relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir (Myalgie: MWD [95%-KI]: -0,08 [-0,12, -0,05], p < 0,001 – Hedges' g [95%-KI]: -0,13 [-0,22; -0,03], p = 0,008; Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden: MWD [95%-KI]: -0,11 [-0,14, -0,08], p < 0,001 – Hedges' g [95%-KI]: -0,19 [-0,28; -0,10], p < 0,001; Schüttelfrost: MWD [95%-KI]: -0,06 [-0,09, -0,04], p < 0,001 – Hedges' g [95%-KI]: -0,16 [-0,26; -0,07], p < 0,001; Husten: MWD [95%-KI]: -0,08 [-0,11, -0,04], p < 0,001 – Hedges' g [95%-KI]: -0,12 [-0,21; -0,03], p = 0,012; Heißes oder fiebriges Gefühl: MWD [95%-KI]: -0,07 [-0,09, -0,05], p < 0,001 – Hedges' g [95%-KI]: -0,18 [-0,27; -0,09], p < 0,001; Kopfschmerzen: MWD [95%-KI]: -0,07 [-0,10, -0,04], p < 0,001 – Hedges' g [95%-KI]: -0,12 [-0,22; -0,03], p = 0,010; Verstopfte oder laufende Nase: MWD [95%-KI]: -0,06 [-0,09, -0,03], p < 0,001 – Hedges' g [95%-KI]: -0,10 [-0,20; -0,01], p = 0,030; Halsschmerzen: MWD [95%-KI]: -0,06 [-0,08, -0,03], p < 0,001 – Hedges' g [95%-

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

KI]: -0,12 [-0,22; -0,03], p = 0,009; Fatigue: MWD [95%-KI]: -0,11 [-0,15, -0,06], p < 0,001 – Hedges’ g [95%-KI]: -0,14 [-0,24; -0,05], p = 0,003; Verlust des Geruchssinnes: MWD [95%-KI]: -0,07 [-0,11, -0,02], p = 0,005 – Hedges’ g [95%-KI]: -0,09 [-0,18; 0,01], p = 0,070; Verlust des Geschmackssinnes: MWD [95%-KI]: -0,07 [-0,11, -0,03], p = 0,001 – Hedges’ g [95%-KI]: -0,10 [-0,19; -0,01], p = 0,039). Für die Symptome Diarrhö, Erbrechen und Übelkeit zeigten sich keine statistisch signifikanten bzw. klinisch relevanten Behandlungsunterschiede.

Die zugehörigen Verlaufskurven für die mittlere Veränderung der krankheitsbedingten Symptome befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-42: Ergebnisse zur mittleren Veränderung der krankheitsbedingten Symptome (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR – [RKI-mITT2-Population])

Studienarm	Baseline		Veränderung über Behandlungszeitraum (LS-Means)		Mittlere Änderung über den Behandlungszeitraum Differenz Nirmatrelvir/Ritonavir [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung über den Behandlungszeitraum Hedges’ g Nirmatrelvir/Ritonavir [95%-KI] p-Wert
	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD		
<i>Sensitivitätsanalyse</i>						
Myalgie – Mittlere Veränderung für Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn						
Nirmatrelvir/Ritonavir	83	3,00 ± 0,00	80	NA (NA)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Placebo	71	3,00 ± 0,00	69	NA (NA)		
Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden – Mittlere Veränderung für Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn						
Nirmatrelvir/Ritonavir	9	3,00 ± 0,00	8	NA (NA)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Placebo	8	3,00 ± 0,00	7	NA (NA)		

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

Studienarm	Baseline		Veränderung über Behandlungszeitraum (LS-Means)		Mittlere Änderung über den Behandlungszeitraum Differenz Nirmatrelvir/Ritonavir [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung über den Behandlungszeitraum Hedges' g Nirmatrelvir/Ritonavir [95%-KI] p-Wert
	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD		
Schüttelfrost – Mittlere Veränderung für Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn						
Nirmatrelvir/Ritonavir	47	3,00 ± 0,00	44	NA (NA)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Placebo	37	3,00 ± 0,00	35	NA (NA)		
Husten – Mittlere Veränderung für Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn						
Nirmatrelvir/Ritonavir	48	3,00 ± 0,00	47	NA (NA)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Placebo	48	3,00 ± 0,00	47	NA (NA)		
Diarrhö – Mittlere Veränderung für Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn						
Nirmatrelvir/Ritonavir	17	3,00 ± 0,00	17	NA (NA)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Placebo	10	3,00 ± 0,00	10	NA (NA)		
Heißes oder fiebriges Gefühl – Mittlere Veränderung für Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn						
Nirmatrelvir/Ritonavir	44	3,00 ± 0,00	43	NA (NA)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Placebo	42	3,00 ± 0,00	41	NA (NA)		

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

Studienarm	Baseline		Veränderung über Behandlungszeitraum (LS-Means)		Mittlere Änderung über den Behandlungszeitraum Differenz Nirmatrelvir/ Ritonavir [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung über den Behandlungszeitraum Hedges' g Nirmatrelvir/ Ritonavir [95%-KI] p-Wert
	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD		
Kopfschmerzen – Mittlere Veränderung für Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn						
Nirmatrelvir/ Ritonavir	79	3,00 ± 0,00	77	NA (NA)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Placebo	70	3,00 ± 0,00	68	NA (NA)		
Übelkeit – Mittlere Veränderung für Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn						
Nirmatrelvir/ Ritonavir	16	3,00 ± 0,00	14	NA (NA)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Placebo	18	3,00 ± 0,00	17	NA (NA)		
Verstopfte oder laufende Nase – Mittlere Veränderung für Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn						
Nirmatrelvir/ Ritonavir	28	3,00 ± 0,00	27	NA (NA)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Placebo	32	3,00 ± 0,00	31	NA (NA)		
Halsschmerzen – Mittlere Veränderung für Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn						
Nirmatrelvir/ Ritonavir	26	3,00 ± 0,00	24	NA (NA)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Placebo	26	3,00 ± 0,00	26	NA (NA)		

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

Studienarm	Baseline		Veränderung über Behandlungszeitraum (LS-Means)		Mittlere Änderung über den Behandlungszeitraum Differenz Nirmatrelvir/Ritonavir [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung über den Behandlungszeitraum Hedges' g Nirmatrelvir/Ritonavir [95%-KI] p-Wert
	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD		
Erbrechen – Mittlere Veränderung für Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn						
Nirmatrelvir/Ritonavir	3	3,00 ± 0,00	3	NA (NA)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Placebo	2	3,00 ± 0,00	2	NA (NA)		
Fatigue – Mittlere Veränderung für Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn						
Nirmatrelvir/Ritonavir	96	3,00 ± 0,00	93	NA (NA)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Placebo	93	3,00 ± 0,00	92	NA (NA)		
Verlust des Geruchssinnes – Mittlere Veränderung für Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn						
Nirmatrelvir/Ritonavir	240	2,00 ± 0,00	235	-1,25 (0,06)	-0,11 [-0,22; 0,00] 0,045	-0,12 [-0,30; 0,06] 0,203
Placebo	232	2,00 ± 0,00	225	-1,14 (0,06)		
Verlust des Geschmackssinnes – Mittlere Veränderung für Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn						
Nirmatrelvir/Ritonavir	208	2,00 ± 0,00	203	NA (NA)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Placebo	194	2,00 ± 0,00	188	NA (NA)		

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

Studienarm	Baseline		Veränderung über Behandlungszeitraum (LS-Means)		Mittlere Änderung über den Behandlungszeitraum Differenz Nirmatrelvir/Ritonavir [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung über den Behandlungszeitraum Hedges' g Nirmatrelvir/Ritonavir [95%-KI] p-Wert
	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD		
<p>Quelle: Zusatzanalysen für die Studie EPIC-HR [49]</p> <p>Der Behandlungseffekt wurde gemäß dem SAP durch die MWD zwischen den Behandlungsgruppen mit einem 95% -KI und p-Wert quantifiziert. Das MMRM-Modell mit unstrukturierter Kovarianz-Matrix beinhaltete gemäß SAP den zufälligen Effekt Patient, die drei festen Effekte Behandlung, Visite sowie Interaktion Visite*Behandlung, und als Kovariablen Viruslast zu Baseline, Serologiestatus zu Baseline, Region, Behandlung oder geplante Behandlung mit monoklonalen Antikörpern gegen COVID-19 zu Studienbeginn sowie Zeit zwischen Auftreten der Symptome und Gabe der ersten Dosis. Falls ein adjustiertes Modell nicht konvergierte, wurden nicht adjustierte Schätzer mit zugehörigem KI berichtet. Bei Endpunkten, bei denen keine Responderanalyse verfügbar war, wurde zur Überprüfung der klinischen Relevanz das Hedges' g berechnet. Um bezüglich der Signifikanzaussage Konsistenz zwischen der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) und der präspezifizierten Ausgangsanalyse zu wahren, wurden auch bei der Berechnung der SMD die adjustierten Schätzer aus dem entsprechenden Modell verwendet. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Least-Square-Mittelwert; mITT: modified Intention-to-Treat; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: Nicht zutreffend; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RKI: Robert Koch-Institut; SAP: Statistischer Analyseplan; SD: Standardabweichung; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz</p>						

Sensitivitätsanalyse

Hinsichtlich der Ergebnisse zur mittleren Veränderung der krankheitsbedingten Symptome für Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn zeigte sich nur für das Symptom Verlust des Geruchssinnes ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir (MWD [95%-KI]: -0,11 [-0,22, 0,00], p = 0,045). Dieser Unterschied ist jedoch nicht klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -0,12 [-0,30; 0,06], p = 0,203).

Die zugehörigen Verlaufskurven für die mittlere Veränderung der krankheitsbedingten Symptome für Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn befinden sich in Anhang 4-G.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Nirmatrelvir/Ritonavir vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine ausführliche Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.4 Global Impression Questions (Symptomatik) – RCT

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung von Global Impression Questions (Symptomatik)

Studie	Operationalisierung
EPIC-HR	<p>Global Impression Questions (Symptomatik)</p> <p><u>Definition:</u></p> <p>Bei den Global Impression Questions handelt es sich um drei Fragen, die im Rahmen der patientenberichteten Befragung erhoben wurden und die eine umfassende Einschätzung der Symptomatik und patientenberichteten Lebensqualität ermöglichen sollen. Im Rahmen der patientenberichteten Symptomatik wurden die folgenden Fragen betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rückkehr zum gewohnten Gesundheitszustand • COVID-19-bedingte Symptome <p>Es wurden die Verbesserung um 1 Punkt ausgehend von der Erhebung zu Studienbeginn sowie ergänzend MMRM-Analysen und Verlaufsgrafiken dargestellt.</p> <p><u>Datenerhebung:</u></p> <p>Den Teilnehmern wurde ein elektronisches Handheld-Gerät zur Verfügung gestellt bzw. sie verwendeten ihr eigenes Gerät, um ihre täglichen COVID-19-Symptome, Angaben zur Studienintervention und die Einschätzungen zu den PRO im Studientagebuch aufzuzeichnen. Die Erhebung erfolgte an Tag 1 vor der erstmaligen Gabe der Studienmedikation.</p> <p>Die Teilnehmer erhielten tägliche Erinnerungen, um die Einträge im Tagebuch eigenständig zu vervollständigen. Das Tagebuch sollte jeden Tag ungefähr zur gleichen Zeit ausgefüllt werden, weshalb die Eintragungen nur innerhalb eines festen Zeitfensters (z. B. 24 Stunden) möglich waren, um eine möglichst genaue Angaben des Teilnehmers zum erhobenen Zeitpunkt zu erhalten.</p> <p><u>Datenanalyse:</u></p> <p>Datenstand für die Analysen zum Global Impression Questions war der 29. April 2022.</p> <p><i>Maßgebliche Analyse anhand der RKI-mITT2-Population</i></p> <p>Die Auswertung erfolgte als Responderanalyse. Der Behandlungseffekt wurde durch das RR mit jeweiligem 95%-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 (OR) sowie die adjustierte Risikodifferenz (RD) mit dem jeweiligen 95%-KI und zweiseitigem p-Wert dargestellt. Falls ein adjustiertes Modell nicht konvergierte, wurden nicht adjustierte Schätzer mit zugehörigem KI und p-Wert berichtet.</p> <p><i>Sensitivitätsanalysen anhand der mITT-, mITT1- und mITT2-Population</i></p> <p>Sensitivitätsanalysen erfolgten für die mITT-, mITT1- sowie mITT2-Population äquivalent zur Hauptanalyse der RKI-mITT2-Population. Diese Analysen wurden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt. Zusätzlich wurden MMRM-Analysen auf Basis der RKI-mITT2-Population als Sensitivitätsanalysen in Modul 4 präsentiert. Die zugehörigen Verlaufskurven wurden in Anhang 4-G ergänzend dargestellt.</p>
<p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-to-Treat; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RKI: Robert Koch-Institut; RR: Relatives Risiko</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Global Impression Questions (Symptomatik) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EPIC-HR	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat, RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Analysen wurden anhand der RKI-mITT2-Population durchgeführt, d. h. anhand aller Patienten aus der RKI-Safety-Population. Patienten, die randomisiert wurden und die Studienmedikation nicht entsprechend ihrer Randomisierung erhalten haben, wurden für die Wirksamkeitsanalyse basierend auf ihrer Randomisierung ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign hatte der Endpunkterheber zum Zeitpunkt der Gabe keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation. Die Auswertung des Endpunkts folgte den Vorgaben eines vorab erstellten SAP, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisgesteuert. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen konnten, wurden im Rahmen der Analyse nicht identifiziert.

Ergänzend wurden die Beobachtungsdauern beider Behandlungsarme für den Endpunkt Global Impression Questions dargestellt (Tabelle 4-45). Diese unterschieden sich nur geringfügig. Die Rücklaufquote lag für beide Behandlungsgruppen zu allen Zeitpunkten über 70,0 % (Tabelle 4-46).

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-45: Beobachtungsdauern (Global Impression Questions) – RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

Studie EPIC-HR	Nirmatrelvir/ Ritonavir N = 944	Placebo N = 964
Beobachtungsdauer für Global Impression Questions (Tage)		
MW (SD)	26,2 (5,60)	25,6 (6,50)
Median (Min-Max)	28,0 (1,00-28,00)	28,0 (1,00-28,00)
Quelle: Zusatzanalysen für die Studie EPIC-HR [49] mITT: modified Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie; RKI: Robert Koch-Institut; SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-46: Rücklaufquote für Global Impression Questions – RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

Zeitpunkt	Nirmatrelvir/ Ritonavir	Placebo
	Patienten mit Erhebung/ Patienten in der Studie (%) ^a	Patienten mit Erhebung/ Patienten in der Studie (%) ^a
Global Impression Questions		
Tag 1	854/944 (90,5)	894/964 (92,7)
Tag 2	833/944 (88,2)	864/964 (89,6)
Tag 3	836/944 (88,6)	852/964 (88,4)
Tag 4	817/944 (86,5)	835/964 (86,6)
Tag 5	815/944 (86,3)	821/963 (85,3)
Tag 6	765/944 (81,0)	756/963 (78,5)
Tag 7	746/944 (79,0)	738/963 (76,6)
Tag 8	747/944 (79,1)	735/963 (76,3)
Tag 9	745/944 (78,9)	735/963 (76,3)
Tag 10	738/944 (78,2)	765/959 (79,8)
Tag 11	745/944 (78,9)	757/959 (78,9)
Tag 12	751/944 (79,6)	731/957 (76,4)
Tag 13	764/944 (80,9)	750/955 (78,5)
Tag 14	756/944 (80,1)	764/954 (80,1)
Tag 15	746/944 (79,0)	757/954 (79,4)
Tag 16	748/944 (79,2)	730/954 (76,5)

Zeitpunkt	Nirmatrelvir/ Ritonavir	Placebo
	Patienten mit Erhebung/ Patienten in der Studie (%) ^a	Patienten mit Erhebung/ Patienten in der Studie (%) ^a
Tag 17	743/944 (78,7)	737/954 (77,3)
Tag 18	732/944 (77,5)	731/954 (76,6)
Tag 19	738/944 (78,2)	750/954 (78,6)
Tag 20	728/944 (77,1)	758/954 (79,5)
Tag 21	754/944 (79,9)	742/954 (77,8)
Tag 22	739/944 (78,3)	739/954 (77,5)
Tag 23	728/944 (77,1)	717/954 (75,2)
Tag 24	721/944 (76,4)	724/954 (75,9)
Tag 25	704/944 (74,6)	739/954 (77,5)
Tag 26	717/944 (76,0)	720/953 (75,6)
Tag 27	719/944 (76,2)	732/953 (76,8)
Tag 28	700/944 (74,2)	696/952 (73,1)

Quelle: Zusatzanalysen für die Studie EPIC-HR [49]
a: Alle Patienten in der Studie, die zum Erhebungszeitpunkt nicht verstorben waren.
mITT: modified Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie; RKI: Robert Koch-Institut

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Global Impression Questions (Symptomatik) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR)

Endpunkt	Nirmatrelvir/ Ritonavir	Placebo	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	n/N (%)	n/N (%)	
<i>Maßgebliche Analyse</i>			
Global Impression Questions (Rückkehr zum gewohnten Gesundheitszustand) – Verbesserung um 1 Punkt ausgehend von der Erhebung zu Studienbeginn			
RKI-mITT2- Population	525/944 (55,6)	476/964 (49,4)	1,12 [1,03; 1,21], 0,007 1,30 [1,07; 1,57], 0,007 0,06 [0,02; 0,11], 0,006
Global Impression Questions (COVID-19-bedingte Symptome) – Verbesserung um 1 Punkt ausgehend von der Erhebung zu Studienbeginn			
RKI-mITT2- Population	614/944 (65,0)	591/964 (61,3)	1,07 [1,00; 1,14], 0,047 1,20 [0,99; 1,46], 0,070 0,04 [0,00; 0,08], 0,056
<p>Quelle: Zusatzanalysen für die Studie EPIC-HR [49]</p> <p>Der Behandlungseffekt wurde durch das Relative Risiko (RR) mit jeweiligem 95%-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 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 (OR) sowie die adjustierte Risikodifferenz (RD) mit dem jeweiligen 95%-KI und zweiseitigem p-Wert dargestellt. Falls ein adjustiertes Modell nicht konvergierte, wurden nicht adjustierte Schätzer mit zugehörigem KI berichtet.</p> <p>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</p>			

Maßgebliche Analyse

Bei der Betrachtung der Rückkehr zum gewohnten Gesundheitszustand um 1 Punkt ausgehend von der Erhebung zu Studienbeginn (RR [95%-KI]: 1,12 [1,03; 1,21], $p = 0,007$) und für die Verbesserung der COVID-19-bedingten Symptome (insgesamt) um 1 Punkt ausgehend von der Erhebung zu Studienbeginn (RR [95%-KI]: 1,07 [1,001; 1,14], $p = 0,047$) zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir.

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

Tabelle 4-48: Ergebnisse zur mittleren Veränderung der Global Impression Questions (Symptomatik) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR – [RKI-mITT2-Population])

Studienarm	Baseline		Veränderung über Behandlungszeitraum (LS-Means)		Mittlere Änderung über den Behandlungszeitraum um Differenz Nirmatrelvir/Ritonavir [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung über den Behandlungszeitraum um Hedges' g Nirmatrelvir/Ritonavir [95%-KI] p-Wert
	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD		
<i>Sensitivitätsanalyse</i>						
Global Impression Questions (Rückkehr zum gewohnten Gesundheitszustand) – Mittlere Veränderung						
Nirmatrelvir/Ritonavir	854	1,96 ± 0,20	844	-0,49 (0,02)	-0,06 [-0,10; -0,03] < 0,001	-0,14 [-0,23; -0,04] 0,005
Placebo	894	1,94 ± 0,24	881	-0,43 (0,02)		
Global Impression Questions (COVID-19-bedingte Symptome) – Mittlere Veränderung						
Nirmatrelvir/Ritonavir	854	1,60 ± 0,65	844	-1,00 (0,02)	-0,10 [-0,14; -0,06] < 0,001	-0,14 [-0,24; -0,05] 0,003
Placebo	894	1,54 ± 0,67	881	-0,90 (0,02)		

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

Studienarm	Baseline		Veränderung über Behandlungszeitraum (LS-Means)		Mittlere Änderung über den Behandlungszeitraum um Differenz Nirmatrelvir/Ritonavir [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung über den Behandlungszeitraum um Hedges' g Nirmatrelvir/Ritonavir [95%-KI] p-Wert
	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD		
<p>Quelle: Zusatzanalysen für die Studie EPIC-HR [49]</p> <p>Der Behandlungseffekt wurde gemäß dem SAP durch die MWD zwischen den Behandlungsgruppen mit einem 95% -KI und p-Wert quantifiziert. Das MMRM-Modell mit unstrukturierter Kovarianz-Matrix beinhaltet gemäß SAP den zufälligen Effekt Patient, die drei festen Effekte Behandlung, Visite sowie Interaktion Visite*Behandlung, und als Kovariablen Viruslast zu Baseline, Serologiestatus zu Baseline, Region, Behandlung oder geplante Behandlung mit monoklonalen Antikörpern gegen COVID-19 zu Studienbeginn sowie Zeit zwischen Auftreten der Symptome und Gabe der ersten Dosis. Falls ein adjustiertes Modell nicht konvergierte, wurden nicht adjustierte Schätzer mit zugehörigem KI berichtet. Bei Endpunkten, bei denen keine Responderanalyse verfügbar war, wurde zur Überprüfung der klinischen Relevanz das Hedges' g berechnet. Um bezüglich der Signifikanzaussage Konsistenz zwischen der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) und der präspezifizierten Ausgangsanalyse zu wahren, wurden auch bei der Berechnung der SMD die adjustierten Schätzer aus dem entsprechenden Modell verwendet. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Least-Square-Mittelwert; mITT: modified Intention-to-Treat; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RKI: Robert Koch-Institut; SAP: Statistischer Analyseplan; SD: Standardabweichung; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz</p>						

Sensitivitätsanalyse

Hinsichtlich der Ergebnisse mittleren Veränderung der Global Impression Questions (Symptomatik) zeigten sich sowohl für die mittlere Veränderung der Rückkehr zum gewohnten Gesundheitszustand wie auch den COVID-19-bedingte Symptome statistisch signifikante, aber nicht klinisch relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir (Rückkehr zum gewohnten Gesundheitszustand: MWD [95%-KI]: -0,06 [-0,10, -0,03], p < 0,001 – Hedges' g [95%-KI]: -0,14 [-0,23; -0,04], p = 0,005; COVID-19-bedingte Symptome: MWD [95%-KI]: -0,10 [-0,14, -0,06], p < 0,001 – Hedges' g [95%-KI]: -0,14[-0,24; -0,05], p = 0,003)

Die zugehörigen Verlaufskurven für die mittlere Veränderung der Global Impression Questions (Symptomatik) befinden sich in Anhang 4-G.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Nirmatrelvir/Ritonavir vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine ausführliche Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.5 Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – RCT

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

Tabelle 4-49: Operationalisierung von Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Studie	Operationalisierung
EPIC-HR	<p>EQ-5D VAS</p> <p><u>Definition:</u></p> <p>Der EQ-5D-Fragebogen ist ein von der internationalen Forschungsgruppe EuroQoL zur Unterstützung anderer gesundheitsbezogener Erhebungen entwickeltes generisches Instrument. Dieses besteht aus zwei Komponenten: Der erste Teil des Fragebogens dient der Kategorisierung der gesundheitlichen Einschränkungen der Patienten in fünf verschiedenen Dimensionen (Mobilität, Selbstversorgung, Allgemeine Tätigkeiten, Schmerz/ Körperliche Beschwerden und Angst/ Niedergeschlagenheit); der zweite Teil des Fragebogens besteht aus einer visuellen Analogskala (VAS), auf der die Patienten ihren Gesundheitszustand im Wertebereich von 0 (schlechtester denkbare Gesundheitszustand) bis 100 (bester denkbare Gesundheitszustand) einschätzen [6, 27, 28].</p> <p>Es wurden die Veränderung der EQ-5D VAS um 15 Punkte gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG [3] sowie ergänzend MMRM-Analysen und Verlaufsgrafiken dargestellt.</p> <p>Den Teilnehmern wurde ein elektronisches Handheld-Gerät zur Verfügung gestellt bzw. sie verwendeten ihr eigenes Gerät, um ihre täglichen COVID-19-Symptome, Angaben zur Studienintervention und die Einschätzungen zu den PRO im Studientagebuch aufzuzeichnen. Die Erhebung erfolgte an Tag 1 vor der erstmaligen Gabe der Studienmedikation, zu Tag 5, Tag 14, Tag 34 sowie im Rahmen des Langzeit-Follow-Up-Telemedizin-Interviews zu Woche 12 und Woche 24.</p> <p><u>Datenanalyse:</u></p> <p>Datenstand für die Analysen zum EQ-5D VAS war der 29. April 2022.</p> <p><i>Maßgebliche Analyse anhand der RKI-mITT2-Population</i></p> <p>Die Auswertung erfolgte als Responderanalyse. Der Behandlungseffekt wurde durch das RR mit jeweiligem 95%-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 (OR) sowie die adjustierte Risikodifferenz (RD) mit dem jeweiligen 95%-KI und zweiseitigem p-Wert dargestellt. Falls ein adjustiertes Modell nicht konvergierte, wurden nicht adjustierte Schätzer mit zugehörigem KI und p-Wert berichtet.</p> <p><i>Sensitivitätsanalysen anhand der mITT-, mITT1- und mITT2-Population</i></p> <p>Sensitivitätsanalysen erfolgten für die mITT-, mITT1- sowie mITT2-Population äquivalent zur Hauptanalyse der RKI-mITT2-Population. Diese Analysen wurden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt. Zusätzlich wurden MMRM-Analysen auf Basis der RKI-mITT2-Population als Sensitivitätsanalysen in Modul 4 präsentiert. Die zugehörigen Verlaufskurven wurden in Anhang 4-G ergänzend dargestellt.</p>
	<p>EQ-5D VAS: Euro Quality of Life 5 Dimensions – visuelle Analogskala; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-to-Treat; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RKI: Robert Koch-Institut; RR: Relatives Risiko</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EPIC-HR	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EQ-5D VAS: Euro Quality of Life 5 Dimensions – visuelle Analogskala; ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Analysen wurden anhand der RKI-mITT2-Population durchgeführt, d. h. anhand aller Patienten aus der RKI-Safety-Population. Patienten, die randomisiert wurden und die Studienmedikation nicht entsprechend ihrer Randomisierung erhalten haben, wurden für die Wirksamkeitsanalyse basierend auf ihrer Randomisierung ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign hatte der Endpunkterheber zum Zeitpunkt der Gabe keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation. Die Auswertung des Endpunkts folgte den Vorgaben eines vorab erstellten SAP, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisgesteuert. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen konnten, wurden im Rahmen der Analyse nicht identifiziert.

Ergänzend wurden die Beobachtungsdauern beider Behandlungsarme für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) dargestellt (Tabelle 4-51). Diese unterschieden sich nur geringfügig. Die Rücklaufquote für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) wurde in Tabelle 4-52 dargestellt.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-51: Beobachtungsdauern (Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)) – RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

Studie EPIC-HR	Nirmatrelvir/ Ritonavir N = 944	Placebo N = 964
Beobachtungsdauer für Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (Tage)		
MW (SD)	155,4 (32,30)	155,7 (31,51)
Median (Min-Max)	164,0 (4,00-175,00)	164,0 (12,00-175,00)
Quelle: Zusatzanalysen für die Studie EPIC-HR [49] EQ-5D VAS: Euro Quality of Life 5 Dimensions – visuelle Analogskala; mITT: modified Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie; RKI: Robert Koch-Institut; SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-52: Rücklaufquote für Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

Zeitpunkt	Nirmatrelvir/ Ritonavir	Placebo
	Patienten mit Erhebung/ Patienten in der Studie (%) ^a	Patienten mit Erhebung/ Patienten in der Studie (%) ^a
EQ-5D VAS		
Tag 1	28/944 (3,0)	28/964 (2,9)
Tag 5	32/944 (3,4)	32/963 (3,3)
Tag 14	49/944 (5,2)	56/954 (5,9)
Tag 34	95/944 (10,1)	101/951 (10,6)
Woche 12	195/944 (20,7)	203/950 (21,4)
Woche 24	420/944 (44,5)	422/949 (44,5)
Quelle: Zusatzanalysen für die Studie EPIC-HR [49] a: Alle Patienten in der Studie, die zum Erhebungszeitpunkt nicht verstorben waren EQ-5D VAS: Euro Quality of Life 5 Dimensions – visuelle Analogskala; mITT: modified Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie; RKI: Robert Koch-Institut		

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR)

Endpunkt	Nirmatrelvir/ Ritonavir	Placebo	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	n/N (%)	n/N (%)	
<i>Maßgebliche Analyse</i>			
EQ-5D VAS – Verbesserung um ≥ 15 Punkte			
RKI-mITT2- Population	19/944 (2,0)	15/964 (1,6)	1,29 [0,66; 2,53], 0,452 1,30 [0,66; 2,57], 0,452 0,01 [-0,01; 0,02], 0,451
<p>Quelle: Zusatzanalysen für die Studie EPIC-HR [49]</p> <p>Der Behandlungseffekt wurde durch das Relative Risiko (RR) mit jeweiligem 95%-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 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 (OR) sowie die adjustierte Risikodifferenz (RD) mit dem jeweiligen 95%-KI und zweiseitigem p-Wert dargestellt. Falls ein adjustiertes Modell nicht konvergierte, wurden nicht adjustierte Schätzer mit zugehörigem KI berichtet.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; EQ-5D VAS: Euro Quality of Life 5 Dimensions – visuelle Analogskala; KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-to-Treat; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RKI: Robert Koch-Institut; RR: Relatives Risiko</p>			

Maßgebliche Analyse

Bei der Verbesserung des Gesundheitszustandes (EQ-5D VAS) um mindestens 15 Punkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir und Placebo (RR [95%-KI]: 1,29 [0,66; 2,53], p = 0,452).

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

Tabelle 4-54: Ergebnisse zur mittleren Veränderung des Gesundheitszustandes (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR – [RKI-mITT2-Population])

Studienarm	Baseline		Veränderung über Behandlungszeitraum (LS-Means)		Mittlere Änderung über den Behandlungszeitraum Differenz Nirmatrelvir/ Ritonavir [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung über den Behandlungszeitraum Hedges' g Nirmatrelvir/ Ritonavir [95%-KI] p-Wert
	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD		
<i>Sensitivitätsanalyse</i>						
EQ-5D VAS – Mittlere Veränderung						
Nirmatrelvir/ Ritonavir	28	70,43 ± 21,33	28	-12,87 (1,52)	1,77 [-1,65; 5,19] 0,304	0,22 [-0,31; 0,75] 0,413
Placebo	28	73,14 ± 18,71	28	-14,64 (1,48)		
<p>Quelle: Zusatzanalysen für die Studie EPIC-HR [49]</p> <p>Der Behandlungseffekt wurde gemäß dem SAP durch die MWD zwischen den Behandlungsgruppen mit einem 95%-KI und p-Wert quantifiziert. Das MMRM-Modell mit unstrukturierter Kovarianz-Matrix beinhaltet gemäß SAP den zufälligen Effekt Patient, die drei festen Effekte Behandlung, Visite sowie Interaktion Visite*Behandlung, und als Kovariablen Viruslast zu Baseline, Serologiestatus zu Baseline, Region, Behandlung oder geplante Behandlung mit monoklonalen Antikörpern gegen COVID-19 zu Studienbeginn sowie Zeit zwischen Auftreten der Symptome und Gabe der ersten Dosis. Falls ein adjustiertes Modell nicht konvergierte, wurden nicht adjustierte Schätzer mit zugehörigem KI berichtet. Bei Endpunkten, bei denen keine Responderanalyse verfügbar war, wurde zur Überprüfung der klinischen Relevanz das Hedges' g berechnet. Um bezüglich der Signifikanzaussage Konsistenz zwischen der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) und der präspezifizierten Ausgangsanalyse zu wahren, wurden auch bei der Berechnung der SMD die adjustierten Schätzer aus dem entsprechenden Modell verwendet. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; EQ-5D VAS: Euro Quality of Life 5 Dimensions – visuelle Analogskala; KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Least-Square-Mittelwert; mITT: modified Intention-to-Treat; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RKI: Robert Koch-Institut; SAP: Statistischer Analyseplan; SD: Standardabweichung; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz</p>						

Sensitivitätsanalyse

Hinsichtlich der Ergebnisse zur mittleren Veränderung des Gesundheitszustandes (EQ-5D VAS) zeigte sich kein statistisch signifikanter bzw. klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die zugehörigen Verlaufskurven für die mittlere Veränderung des Gesundheitszustandes (EQ-5D VAS) befinden sich in Anhang 4-G.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Nirmatrelvir/Ritonavir vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine ausführliche Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.6 WPAI-COVID-19 (Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten) – RCT

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

Tabelle 4-55: Operationalisierung von WPAI-COVID-19 (Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten)

Studie	Operationalisierung
EPIC-HR	<p>WPAI-COVID-19 (Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten)</p> <p><u>Definition:</u></p> <p>Bei dem WPAI handelt es sich um ein bewährtes Instrument zur Messung der Arbeitsproduktivität und Aktivität von Patienten [30-32]. Mittels des krankheitsspezifischen Fragebogens WPAI-COVID-19 können die Auswirkungen von COVID-19 auf die Fähigkeit der Patienten zu arbeiten und ihre Alltagsaktivitäten zu bewältigen, beurteilt werden.</p> <p>Der WPAI-COVID-19 besteht aus 6 Fragen, die sich auf die Einschätzung zur Arbeitsproduktivität beziehen. Für die Nutzenbewertung sind die Fragen zu Absentismus und Präsentismus nicht relevant. Die Frage 6 des WPAI zur Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten ist hingegen patientenrelevant [2]. Frage 6 lautet wie folgt:</p> <p>6 = Grad der gesundheitlich beeinträchtigten Produktivität bei regelmäßigen unbezahlten Aktivitäten.</p> <p>Im Folgenden wurden die Ergebnisse zu Frage 6 (Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten) dargestellt. Es wurden die Verbesserung um ≥ 15 Punkte gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG [3] sowie ergänzend MMRM-Analysen und Verlaufsgrafiken dargestellt.</p> <p><u>Datenerhebung:</u></p> <p>Den Teilnehmern wurde ein elektronisches Handheld-Gerät zur Verfügung gestellt bzw. sie verwendeten ihr eigenes Gerät, um ihre täglichen COVID-19-Symptome, Angaben zur Studienintervention und die Einschätzungen zu den PRO im Studientagebuch aufzuzeichnen. Die Erhebung erfolgte zu Tag 5, Tag 14 sowie im Rahmen des Langzeit-Follow-Up-Telemedizin-Interviews zu Woche 12 und Woche 24.</p> <p><u>Datenanalyse:</u></p> <p>Datenstand für die Analysen zur patientenberichteten Symptomatik war der 29. April 2022.</p> <p><i>Maßgebliche Analyse anhand der RKI-mITT2-Population</i></p> <p>Die Auswertung erfolgte als Responderanalyse. Der Behandlungseffekt wurde durch das RR mit jeweiligem 95%-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 (OR) sowie die adjustierte Risikodifferenz (RD) mit dem jeweiligen 95%-KI und zweiseitigem p-Wert dargestellt. Falls ein adjustiertes Modell nicht konvergierte, wurden nicht adjustierte Schätzer mit zugehörigem KI und p-Wert berichtet.</p> <p><i>Sensitivitätsanalysen anhand der mITT-, mITT1- und mITT2-Population</i></p> <p>Sensitivitätsanalysen erfolgten für die mITT-, mITT1- sowie mITT2-Population äquivalent zur Hauptanalyse der RKI-mITT2-Population. Diese Analysen wurden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt. Zusätzlich wurden MMRM-Analysen auf Basis der RKI-mITT2-Population als Sensitivitätsanalysen in Modul 4 präsentiert. Die zugehörigen Verlaufskurven wurden in Anhang 4-G ergänzend dargestellt.</p>

COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-to-Treat; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RKI: Robert Koch-Institut; RR: Relatives Risiko; VAS: Visuelle Analogskala; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für WPAI-COVID-19 (Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EPIC-HR	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Analysen wurden anhand der RKI-mITT2-Population durchgeführt, d. h. anhand aller Patienten aus der RKI-Safety-Population. Patienten, die randomisiert wurden und die Studienmedikation nicht entsprechend ihrer Randomisierung erhalten haben, wurden für die Wirksamkeitsanalyse basierend auf ihrer Randomisierung ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign hatte der Endpunkterheber zum Zeitpunkt der Gabe keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation. Die Auswertung des Endpunkts folgte den Vorgaben eines vorab erstellten SAP, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisgesteuert. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, wurden im Rahmen der Analyse nicht identifiziert.

Ergänzend wurden die Beobachtungsdauern beider Behandlungsarme für den Endpunkt WPAI-COVID-19 (Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten) dargestellt (Tabelle 4-57). Diese unterschieden sich nur geringfügig. Die Rücklaufquote für den Endpunkt WPAI-COVID-19 (Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten) wurde in Tabelle 4-58 dargestellt.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-57: Beobachtungsdauern (WPAI-COVID-19 (Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten)) – RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

Studie EPIC-HR	Nirmatrelvir/ Ritonavir N = 944	Placebo N = 964
Beobachtungsdauer für WPAI-COVID-19 (Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten) (Tage)		
MW (SD)	158,1 (27,66)	157,7 (27,19)
Median (Min-Max)	164,0 (4,00-175,00)	164,0 (12,00-175,00)
Quelle: Zusatzanalysen für die Studie EPIC-HR [49] mITT: modified Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie; RKI: Robert Koch-Institut; SD: Standardabweichung; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire		

Tabelle 4-58: Rücklaufquote für WPAI-COVID-19 – RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

Zeitpunkt	Nirmatrelvir/ Ritonavir	Placebo
	Patienten mit Erhebung/ Patienten in der Studie (%) ^a	Patienten mit Erhebung/ Patienten in der Studie (%) ^a
WPAI-COVID-19		
Baseline (Tag 5)	29/944 (3,1)	31/963 (3,2)
Tag 14	48/944 (5,1)	55/954 (5,8)
Woche 12	193/944 (20,4)	203/950 (21,4)
Woche 24	419/944 (44,4)	417/949 (43,9)
Quelle: Zusatzanalysen für die Studie EPIC-HR [49] a: Alle Patienten in der Studie, die zum Erhebungszeitpunkt nicht verstorben waren mITT: modified Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie; RKI: Robert Koch-Institut; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire		

Tabelle 4-59: Ergebnisse für WPAI-COVID-19 (Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR)

Endpunkt	Nirmatrelvir/ Ritonavir	Placebo	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	n/N (%)	n/N (%)	
<i>Maßgebliche Analyse</i>			
WPAI-COVID-19 (Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten) – Verbesserung um ≥ 15 Punkte			
RKI-mITT2- Population	18/944 (1,9)	23/964 (2,4)	0,80 [0,43; 1,47], 0,472 0,80 [0,43; 1,48], 0,471 -0,01 [-0,02; 0,01], 0,470
<p>Quelle: Zusatzanalysen für die Studie EPIC-HR [49]</p> <p>Der Behandlungseffekt wurde durch das Relative Risiko (RR) mit jeweiligem 95%-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 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 (OR) sowie die adjustierte Risikodifferenz (RD) mit dem jeweiligen 95%-KI und zweiseitigem p-Wert dargestellt. Falls ein adjustiertes Modell nicht konvergierte, wurden nicht adjustierte Schätzer mit zugehörigem KI berichtet.</p> <p>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; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RKI: Robert Koch-Institut; RR: Relatives Risiko; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire</p>			

Maßgebliche Analyse

Bei der Betrachtung der Verbesserung der Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten um mindestens 15 Punkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir und Placebo (RR [95%-KI]: 0,80 [0,43; 1,47], $p = 0,472$).

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

Tabelle 4-60: Ergebnisse zur mittleren Veränderung des WPAI-COVID-19 (Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR – [RKI-mITT2-Population])

Studienarm	Baseline		Veränderung über Behandlungszeitraum (LS-Means)		Mittlere Änderung über den Behandlungszeitraum Differenz Nirmatrelvir/ Ritonavir [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung über den Behandlungszeitraum Hedges' g Nirmatrelvir/ Ritonavir [95%-KI] p-Wert
	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD		
<i>Sensitivitätsanalyse</i>						
WPAI-COVID-19 (Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten) – Mittlere Veränderung						
Nirmatrelvir/ Ritonavir	29	5,52 ± (2,89)	28	NA (NA)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Placebo	31	5,77 ± (2,53)	31	NA (NA)		
<p>Quelle: Zusatzanalysen für die Studie EPIC-HR [49]</p> <p>Der Behandlungseffekt wurde gemäß dem SAP durch die MWD zwischen den Behandlungsgruppen mit einem 95%-KI und p-Wert quantifiziert. Das MMRM-Modell mit unstrukturierter Kovarianz-Matrix beinhaltet gemäß SAP den zufälligen Effekt Patient, die drei festen Effekte Behandlung, Visite sowie Interaktion Visite*Behandlung, und als Kovariablen Viruslast zu Baseline, Serologiestatus zu Baseline, Region, Behandlung oder geplante Behandlung mit monoklonalen Antikörpern gegen COVID-19 zu Studienbeginn sowie Zeit zwischen Auftreten der Symptome und Gabe der ersten Dosis. Falls ein adjustiertes Modell nicht konvergierte, wurden nicht adjustierte Schätzer mit zugehörigem KI berichtet. Bei Endpunkten, bei denen keine Responderanalyse verfügbar war, wurde zur Überprüfung der klinischen Relevanz das Hedges' g berechnet. Um bezüglich der Signifikanzaussage Konsistenz zwischen der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) und der präspezifizierten Ausgangsanalyse zu wahren, wurden auch bei der Berechnung der SMD die adjustierten Schätzer aus dem entsprechenden Modell verwendet. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Least-Square-Mittelwert; mITT: modified Intention-to-Treat; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: Nicht zutreffend; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RKI: Robert Koch- Institut; SAP: Statistischer Analyseplan; SD: Standardabweichung; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire</p>						

Sensitivitätsanalyse

Hinsichtlich der Ergebnisse zur mittleren Veränderung der Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten (WPAI-COVID-19) zeigte sich kein statistisch signifikanter bzw. klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die zugehörigen Verlaufskurven für die mittlere Veränderung des WPAI-COVID-19 (Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten) befinden sich in Anhang 4-G.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Nirmatrelvir/Ritonavir vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine ausführliche Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.7 Global Impression Questions (Lebensqualität) – RCT

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

Tabelle 4-61: Operationalisierung von Global Impression Questions (Lebensqualität)

Studie	Operationalisierung
EPIC-HR	<p>Global Impression Questions (Lebensqualität)</p> <p><u>Definition:</u></p> <p>Bei den Global Impression Questions handelt es sich um drei Fragen, die im Rahmen der patientenberichteten Befragung erhoben wurden und eine globale Einschätzung der Symptomatik und patientenberichteten Lebensqualität ermöglichen soll. Im Rahmen der patientenberichteten Lebensqualität wird die folgende Frage betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rückkehr zu üblichen Aktivitäten <p>Es wurden die Verbesserung um 1 Punkt ausgehend von der Erhebung zu Studienbeginn sowie ergänzend MMRM-Analysen und Verlaufsgrafiken dargestellt.</p> <p><u>Datenerhebung:</u></p> <p>Den Teilnehmern wurde ein elektronisches Handheld-Gerät zur Verfügung gestellt bzw. sie verwendeten ihr eigenes Gerät, um ihre täglichen COVID-19-Symptome, Angaben zur Studienintervention und die Einschätzungen zu den PRO im Studientagebuch aufzuzeichnen. Die Erhebung erfolgte an Tag 1 vor der erstmaligen Gabe der Studienmedikation.</p> <p>Die Teilnehmer erhielten tägliche Erinnerungen, um die Einträge im Tagebuch eigenständig zu vervollständigen. Das Tagebuch sollte jeden Tag ungefähr zur gleichen Zeit ausgefüllt werden, weshalb die Eintragungen nur innerhalb eines festen Zeitfensters (z. B. 24 Stunden) möglich waren, um eine möglichst genaue Angaben des Teilnehmers zum erhobenen Zeitpunkt zu erhalten.</p> <p><u>Datenanalyse:</u></p> <p>Datenstand für die Analysen zur patientenberichteten Lebensqualität war der 29. April 2022.</p> <p><i>Maßgebliche Analyse anhand der RKI-mITT2-Population</i></p> <p>Die Auswertung erfolgte als Responderanalyse. Der Behandlungseffekt wurde durch das RR mit jeweiligem 95%-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 (OR) sowie die adjustierte Risikodifferenz (RD) mit dem jeweiligen 95%-KI und zweiseitigem p-Wert dargestellt. Falls ein adjustiertes Modell nicht konvergierte, wurden nicht adjustierte Schätzer mit zugehörigem KI und p-Wert berichtet.</p> <p><i>Sensitivitätsanalysen anhand der mITT-, mITT1- und mITT2-Population</i></p> <p>Sensitivitätsanalysen erfolgten für die mITT-, mITT1- sowie mITT2-Population äquivalent zur Hauptanalyse der RKI-mITT2-Population. Diese Analysen werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt. Zusätzlich wurden MMRM-Analysen auf Basis der RKI-mITT2-Population als Sensitivitätsanalysen in Modul 4 präsentiert. Die zugehörigen Verlaufskurven wurden in Anhang 4-G ergänzend dargestellt.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; mITT: modified Intention-to-Treat; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RKI: Robert Koch-Institut; RR: Relatives Risiko</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Global Impression Questions (Lebensqualität) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EPIC-HR	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Analysen wurden anhand der RKI-mITT2-Population durchgeführt, d. h. anhand aller Patienten aus der RKI-Safety-Population. Patienten, die randomisiert wurden und die Studienmedikation nicht entsprechend ihrer Randomisierung erhalten haben, wurden für die Wirksamkeitsanalyse basierend auf ihrer Randomisierung ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign hatte der Endpunkterheber zum Zeitpunkt der Gabe keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation. Die Auswertung des Endpunkts folgte den Vorgaben eines vorab erstellten SAP, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisgesteuert. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, wurden im Rahmen der Analyse nicht identifiziert.

Ergänzend wurden die Beobachtungsdauern beider Behandlungsarme für den Endpunkt Global Impression Questions dargestellt (Tabelle 4-45 in Abschnitt 4.3.1.3.1.4). Diese unterschieden sich nur geringfügig. Die Rücklaufquote für den Endpunkt Global Impression Questions wurde in Tabelle 4-46 in Abschnitt 4.3.1.3.1.4 dargestellt.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Global Impression Questions (Lebensqualität) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR)

Endpunkt	Nirmatrelvir/ Ritonavir	Placebo	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	n/N (%)	n/N (%)	
<i>Maßgebliche Analyse</i>			
Global Impression Questions (Rückkehr zu üblichen Aktivitäten) – Verbesserung um 1 Punkt ausgehend von der Erhebung zu Studienbeginn			
RKI-mITT2- Population	535/944 (56,7)	511/964 (53,0)	1,06 [0,99; 1,15], 0,115 1,16 [0,96; 1,41], 0,116 0,04 [-0,01; 0,08], 0,107
<p>Quelle: Zusatzanalysen für die Studie EPIC-HR [49]</p> <p>Der Behandlungseffekt wurde durch das Relative Risiko (RR) mit jeweiligem 95%-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 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 (OR) sowie die adjustierte Risikodifferenz (RD) mit dem jeweiligen 95%-KI und zweiseitigem p-Wert dargestellt. Falls ein adjustiertes Modell nicht konvergierte, wurden nicht adjustierte Schätzer mit zugehörigem KI berichtet.</p> <p>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; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RKI: Robert Koch-Institut; RR: Relatives Risiko</p>			

Maßgebliche Analyse

Bei der Betrachtung der Verbesserung der Rückkehr zu üblichen Aktivitäten um 1 Punkt ausgehend von der Erhebung zu Studienbeginn zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir und Placebo (RR [95%-KI]: 1,06 [0,99; 1,15], $p = 0,115$).

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

Tabelle 4-64: Ergebnisse zur mittleren Veränderung der Global Impression Questions (Lebensqualität) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR – [RKI-mITT2-Population])

Studienarm	Baseline		Veränderung über Behandlungszeitraum (LS-Means)		Mittlere Änderung über den Behandlungszeitraum Differenz Nirmatrelvir/ Ritonavir [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung über den Behandlungszeitraum Hedges' g Nirmatrelvir/ Ritonavir [95%-KI] p-Wert
	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD		
<i>Sensitivitätsanalyse</i>						
Global Impression Questions (Rückkehr zu üblichen Aktivitäten) – Mittlere Veränderung						
Nirmatrelvir/ Ritonavir	854	1.92 ± 0.27	844	-0,51 (0,02)	-0,05 [-0,07; -0,02] 0,002	-0,10 [-0,20; -0,01] 0,032
Placebo	894	1.93 ± 0.26	881	-0,46 (0,02)		
<p>Quelle: Zusatzanalysen für die Studie EPIC-HR [49]</p> <p>Der Behandlungseffekt wurde gemäß dem SAP durch die MWD zwischen den Behandlungsgruppen mit einem 95%-KI und p-Wert quantifiziert. Das MMRM-Modell mit unstrukturierter Kovarianz-Matrix beinhaltet gemäß SAP den zufälligen Effekt Patient, die drei festen Effekte Behandlung, Visite sowie Interaktion Visite*Behandlung, und als Kovariablen Viruslast zu Baseline, Serologiestatus zu Baseline, Region, Behandlung oder geplante Behandlung mit monoklonalen Antikörpern gegen COVID-19 zu Studienbeginn sowie Zeit zwischen Auftreten der Symptome und Gabe der ersten Dosis. Falls ein adjustiertes Modell nicht konvergierte, wurden nicht adjustierte Schätzer mit zugehörigem KI berichtet. Bei Endpunkten, bei denen keine Responderanalyse verfügbar war, wurde zur Überprüfung der klinischen Relevanz das Hedges' g berechnet. Um bezüglich der Signifikanzaussage Konsistenz zwischen der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) und der präspezifizierten Ausgangsanalyse zu wahren, wurden auch bei der Berechnung der SMD die adjustierten Schätzer aus dem entsprechenden Modell verwendet. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Least-Square-Mittelwert; mITT: modified Intention-to-Treat; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RKI: Robert Koch- Institut; SAP: Statistischer Analyseplan; SD: Standardabweichung; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz</p>						

Sensitivitätsanalyse

Hinsichtlich der Ergebnisse zur mittleren Veränderung der Rückkehr zu üblichen Aktivitäten (Global Impression Questions) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir. Dieser Unterschied war jedoch nicht klinisch relevant (MWD [95%-KI]: -0,05 [-0,07, -0,02], $p = 0,002$ – Hedges' g [95%-KI]: -0,10 [-0,20; -0,01], $p = 0,032$).

Die zugehörigen Verlaufskurven für die mittlere Veränderung der Rückkehr zu üblichen Aktivitäten (Global Impression Questions) befinden sich in Anhang 4-G.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Nirmatrelvir/Ritonavir vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine ausführliche Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.8 Verträglichkeit – RCT

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

Tabelle 4-65: Operationalisierung von Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
EPIC-HR	<p>UE wurden über den gesamten Behandlungszeitraum eines Patienten bis zur Visite an Tag 34 erfasst und mit MedDRA Version 24.0 kodiert. Eine Einteilung der Schweregrade erfolgte mithilfe der Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events (DAIDS) (Version 2.1).</p> <p>Spezifische UE waren im SAP präspezifiziert und umfassen UE der Kategorien hämodynamische, entzündliche und schilddrüsenbedingte Ereignisse. Eine vollständige Übersicht der prädefinierten, spezifischen UE (kodiert mit MedDRA Version 24.0) liegt in Anhang 4-G ab.</p> <p>UE, die an Tag 35 oder später auftraten, wurden rein deskriptiv dargestellt und in Anhang 4-G abgelegt.</p> <p><u>Datenerhebung:</u></p> <p>Der Prüfarzt sowie alle qualifizierten Vertreter waren verantwortlich für die Feststellung und Dokumentation sowie die Beurteilung und Einstufung eines UE oder SUE. Auch die Beurteilung, ob ein UE zum Abbruch der Studienintervention führte, oblag der Einschätzung des Prüfarztes bzw. eines qualifizierten Vertreters.</p> <p><u>Datenanalyse:</u></p> <p>Datenstand für die Analysen zur Verträglichkeit war der 29. April 2022.</p> <p><i>Maßgebliche Analyse anhand der RKI-mITT2-Population:</i></p> <p>Die UE wurden anhand verschiedener Einteilungen zusammengefasst. Jede Auswertung erfolgte als Ereigniszeitanalyse basierend auf der Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines relevanten Ereignisses anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells (Hazard Ratio). Zur Bestimmung der medianen Zeit bis zum ersten Auftreten werden Kaplan-Meier-Schätzer herangezogen. Sollte das HR nicht berechenbar sein, wurde das nicht adjustierte RR als Effektmaß dargestellt. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt. Die Analyse der UE erfolgte gemäß den folgenden Einteilungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE jeglichen DAIDS-Grades (Gesamtrate) • Schwere UE (DAIDS-Grad ≥ 3) (vom Prüfarzt als schwer bewertet – Gesamtrate) • SUE (Gesamtrate) • UE, die zum Therapieabbruch führten (Gesamtrate) • UE, die zu einer Dosisreduktion oder Unterbrechung führten (Gesamtrate) • Spezifische UE • Schwere spezifische UE • Spezifische SUE • UE nach SOC und PT (jeglicher DAIDS-Grad): Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. • Schwere UE nach SOC und PT (DAIDS-Grad ≥ 3): Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. • SUE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT. <p>Als Analysepopulation wurde die RKI-Safety-Population zugrunde gelegt. Da die Patienten der RKI-Safety-Population den Patienten der RKI-mITT2-Population entsprachen, wird im Folgenden auch bei den Sicherheitsendpunkten von der RKI-mITT2-Population gesprochen. Es wurden Kaplan-Meier-Plots für UE-Gesamtraten und signifikante UE-Endpunkte dargestellt. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden weitere Kaplan-Meier-Plots in Anhang 4-G abgelegt.</p> <p><i>Sensitivitätsanalyse anhand der RKI-mITT2-Population:</i></p> <p>Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wurden zusätzlich noch die Gesamtraten der UE ohne Ereignisse, die dem Progress der Grunderkrankung COVID-19 zugeordnet werden konnten, dargestellt. Um diese UE zu bestimmen, wurden die im Rahmen der Studie erhobenen Einschätzungen der Prüfarzte herangezogen und dargestellt.</p>
<p>AIDS: Erworbenes Immunschwächesyndrom; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; DAIDS: Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events; HR: Hazard Ratio; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mITT: modified Intention-to-Treat; PT: Preferred Term nach MedDRA; RKI: Robert Koch-Institut; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EPIC-HR	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat, RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Analysen wurden anhand der RKI-mITT2-Population durchgeführt, d. h. anhand aller Patienten aus der RKI-Safety-Population, also aller Patienten, für die die Verabreichung von mindestens einer Dosis der Studienmedikation dokumentiert wurde. Patienten, die randomisiert wurden und die Studienmedikation nicht entsprechend ihrer Randomisierung erhielten, wurden für die Wirksamkeitsanalyse basierend auf ihrer Randomisierung ausgewertet. Das ITT-Prinzip

wurde somit adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Durch das doppelblinde Studiendesign hatte der Endpunkterheber zum Zeitpunkt der Gabe keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation. Die Beobachtungszeiten (Tabelle 4-67) zwischen beiden Behandlungsarmen unterscheiden sich nicht wesentlich voneinander. Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte konnten für den Endpunkt UE nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-67: Beobachtungsdauer (Verträglichkeit) – RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

Studie EPIC-HR	Nirmatrelvir/ Ritonavir N = 944	Placebo N = 964
Beobachtungsdauer (Tage)		
MW (SD)	34,0 (0,00)	33,7 (2,48)
Median (Min-Max)	34,0 (34,00-34,00)	34,0 (4,00-34,00)
Quelle: Zusatzanalysen für die Studie EPIC-HR [49] Da die Patienten der RKI-Safety-Population den Patienten der RKI-mITT2-Population entsprachen, wird im Folgenden auch bei den Sicherheitsendpunkten von der RKI-mITT2-Population gesprochen. mITT: modified Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie; RKI: Robert Koch-Institut; SD: Standardabweichung; UE: Unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Gesamtraten UE 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]	
<i>Maßgebliche Analyse</i>					
UE jeglichen DAIDS-Grades					
RKI-mITT2- Population	226/944 (23,9)	NA [NA; NA]	234/964 (24,3)	NA [NA; NA]	1,01 [0,84; 1,21] 0,953
Schwere UE (DAIDS-Grad ≥ 3)					
RKI-mITT2- Population	43/944 (4,6)	NA [NA; NA]	92/964 (9,5)	NA [NA; NA]	0,47 [0,33; 0,67] < 0,001
SUE					
RKI-mITT2- Population	17/944 (1,8)	NA [NA; NA]	66/964 (6,8)	NA [NA; NA]	0,26 [0,15; 0,44] < 0,001
UE, die zum Tod führten					
RKI-mITT2- Population	0/944 (0,0)	NA [NA; NA]	13/964 (1,3)	NA [NA; NA]	<u>RR</u> : 0,04 [0,00; 0,64] 0,024
UE, die zum Therapieabbruch führten					
RKI-mITT2- Population	17/944 (1,8)	NA [NA; NA]	41/964 (4,3)	NA [NA; NA]	0,42 [0,24; 0,74] 0,003
UE, die temporär zum Therapieabbruch oder zu einer Reduzierung der Dosierung führten					
RKI-mITT2- Population	3/944 (0,3)	NA [NA; NA]	4/964 (0,4)	NA [NA; NA]	0,77 [0,17; 3,42] 0,727
<i>Sensitivitätsanalyse</i>					
UE jeglichen DAIDS-Grades (ohne progressionsbezogene Ereignisse)					
RKI-mITT2- Population	136/944 (14,4)	NA [NA; NA]	113/964 (11,7)	NA [NA; NA]	1,26 [0,98; 1,61] 0,072
Schwere UE (DAIDS-Grad ≥ 3) (ohne progressionsbezogene Ereignisse)					
RKI-mITT2- Population	21/944 (2,2)	NA [NA; NA]	26/964 (2,7)	NA [NA; NA]	0,82 [0,46; 1,46] 0,503
SUE (ohne progressionsbezogene Ereignisse)					
RKI-mITT2- Population	6/944 (0,6)	NA [NA; NA]	8/964 (0,8)	NA [NA; NA]	0,76 [0,26; 2,20] 0,617

Endpunkt	Nirmatrelvir/ Ritonavir		Placebo		HR [95%-KI] p-Wert
	n/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	
UE, die zum Tod führten (ohne progressionsbezogene Ereignisse)					
RKI-mITT2- Population	0/944 (0,0)	NA [NA; NA]	0/964 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führten (ohne progressionsbezogene Ereignisse)					
RKI-mITT2- Population	11/944 (1,2)	NA [NA; NA]	14/964 (1,5)	NA [NA; NA]	0,80 [0,36; 1,77] 0,583
UE, die temporär zum Therapieabbruch oder zu einer Reduzierung der Dosierung führten (ohne progressionsbezogene Ereignisse)					
RKI-mITT2- Population	1/944 (0,1)	NA [NA; NA]	3/964 (0,3)	NA [NA; NA]	0,34 [0,04; 3,27] 0,351
Quelle: Zusatzanalysen für die Studie EPIC-HR [49] a: Das HR sowie das 95%-KI und der zugehörige p-Wert wurden mithilfe eines Cox-Proportional-Hazards Modell berechnet. Sollte das HR nicht berechenbar sein, wurde das nicht adjustierte RR als Effektmaß dargestellt. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir. Die Analyse basierte auf UE, die am oder vor der Visite zu Tag 34 begannen. Da die Patienten der RKI-Safety-Population den Patienten der RKI-mITT2-Population entsprachen, wird im Folgenden auch bei den Sicherheitsendpunkten von der RKI-mITT2-Population gesprochen. AIDS: Erworbenes Immunschwächesyndrom; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; DAIDS: Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-to-Treat; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: Nicht zutreffend; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RKI: Robert Koch-Institut; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis					

Maßgebliche Analyse

Für die Gesamtrate der UE (jeglicher Schweregrad) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Anzahl an Patienten mit mindestens einem UE war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (23,9 % gegenüber 24,3 %). Bei schweren UE (DAIDS- Grad ≥ 3) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir (HR [95%-KI]: 0,47 [0,33; 0,67], $p < 0,001$). Dabei hatten 4,6 % der Patienten im Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm und 9,5 % der Patienten im Placebo-Arm ein schweres UE. Bei Betrachtung der SUE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir (HR [95%-KI]: 0,26 [0,15; 0,44], $p < 0,001$). Ein SUE hatten 1,8 % der Patienten, die mit Nirmatrelvir/Ritonavir behandelt wurden, während 6,8 % der Patienten im Placebo-Arm ein SUE hatten. Bei UE, die zum Tod führten, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir (RR [95%-KI]: 0,04 [0,00; 0,64], $p = 0,023$). Es hatte kein Patient im

Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm ein UE, das zum Tod führte, während im Placebo-Arm 13 Patienten (1,3 %) ein solches UE hatten. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen bei UE, die zum Therapieabbruch führten (HR [95%-KI]: 0,42 [0,24; 0,74], $p = 0,003$), wobei 1,8 % der Patienten im Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm und 4,3 % der Patienten im Placebo-Arm ein solches UE hatten. Bei UE, die temporär zum Therapieabbruch oder zu einer Reduzierung der Dosierung führten, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Der Anteil an Patienten war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (0,3 % gegenüber 0,4 %).

Sensitivitätsanalyse

Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wurden UE, die der Krankheitsprogression zugeordnet werden konnten, ausgeschlossen. Für die Gesamtrate der UE (jeglicher Schweregrad) unter Ausschluss progressionsbezogener Ereignisse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Der Anteil an Patienten in beiden Behandlungsarmen war vergleichbar (14,4 % gegenüber 11,7 %). Sowohl bei SUE, schweren UE, UE, die zum Therapieabbruch führten, als auch bei UE, die temporär zum Therapieabbruch oder zu einer Reduzierung der Dosierung führten, waren die Anteile der Patienten in der Sensitivitätsanalyse in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (schwere UE [DAIDS-Grad ≥ 3]: 2,2 % vs. 2,7 %; SUE: 0,6 % vs. 0,8 %; UE, die zum Therapieabbruch führten: 1,2 % vs. 1,5 %; UE, die temporär zum Therapieabbruch oder zu einer Reduzierung der Dosierung führten: 0,1 % vs. 0,3 %).

Unter Ausschluss progressionsbezogener Ereignisse zeigten sich in keinem der Behandlungsarme UE, die zum Tod führten.

Abbildung 63 bis Abbildung 68 zeigen die Kaplan-Meier-Plots für UE. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Plots für UE, die der Krankheitsprogression zugeordnet werden konnten, finden sich in Anhang 4-G.

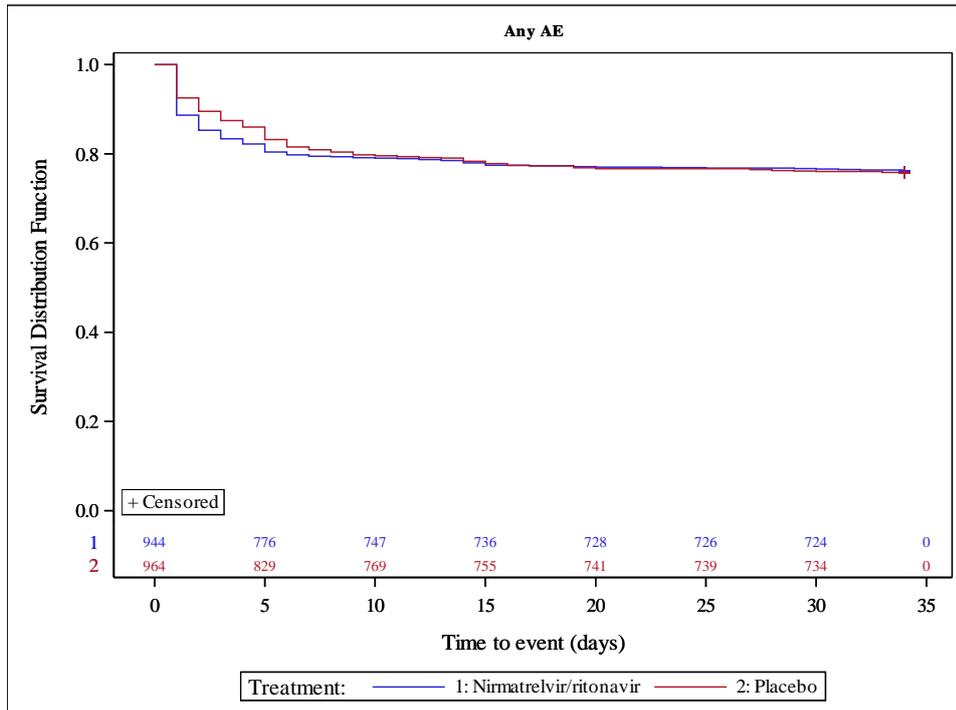


Abbildung 63: Kaplan-Meier-Plot für UE (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

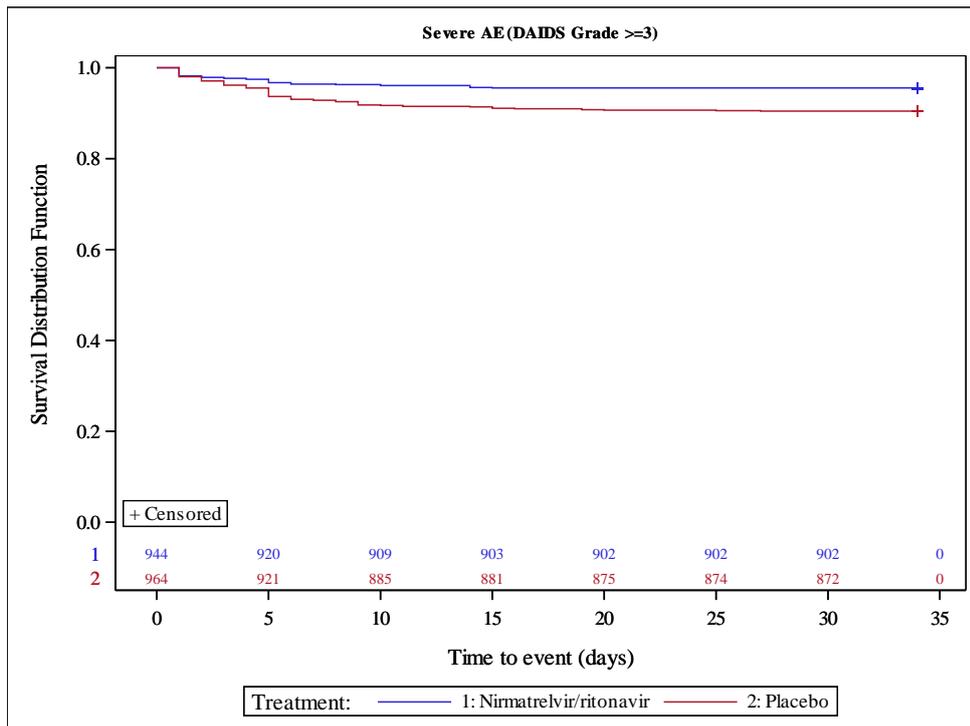


Abbildung 64: Kaplan-Meier-Plot für Schwere UE (DAIDS-Grad ≥ 3) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

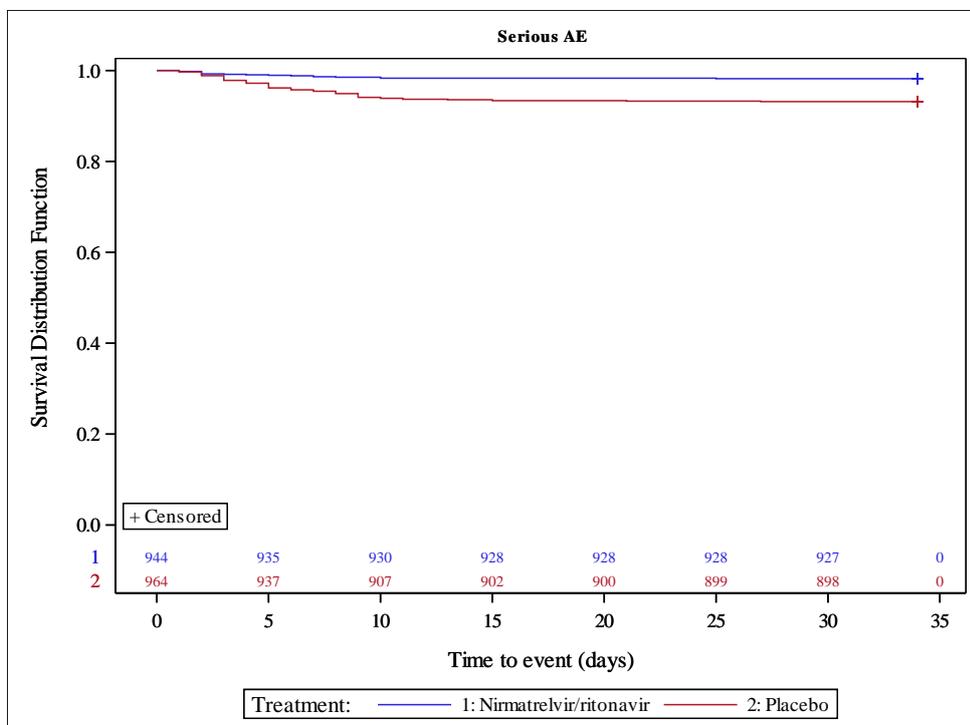


Abbildung 65: Kaplan-Meier-Plot für SUE (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

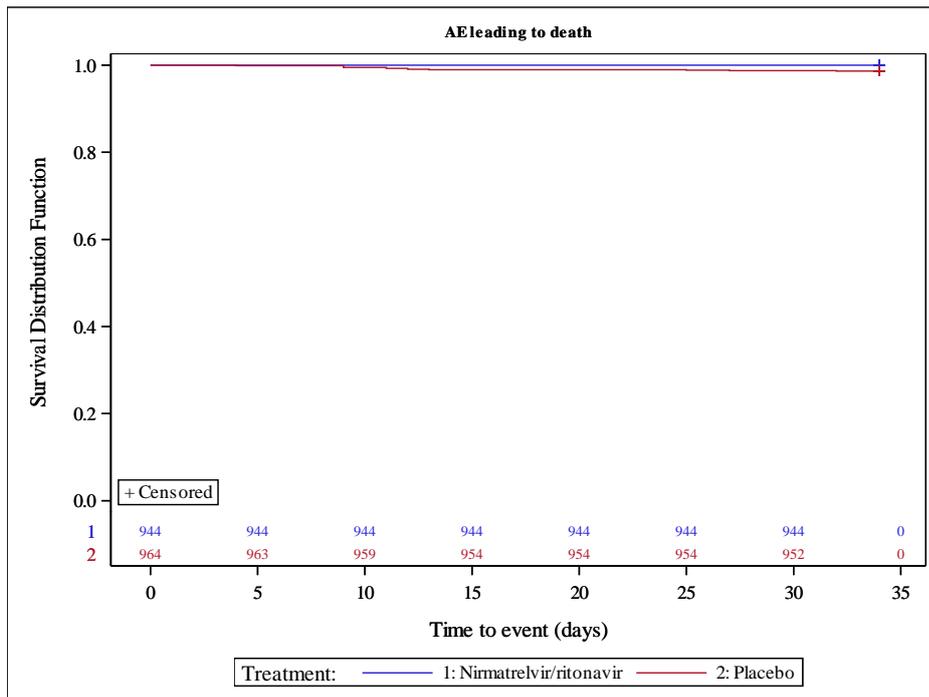


Abbildung 66: Kaplan-Meier-Plot für UE, die zum Tod führten (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

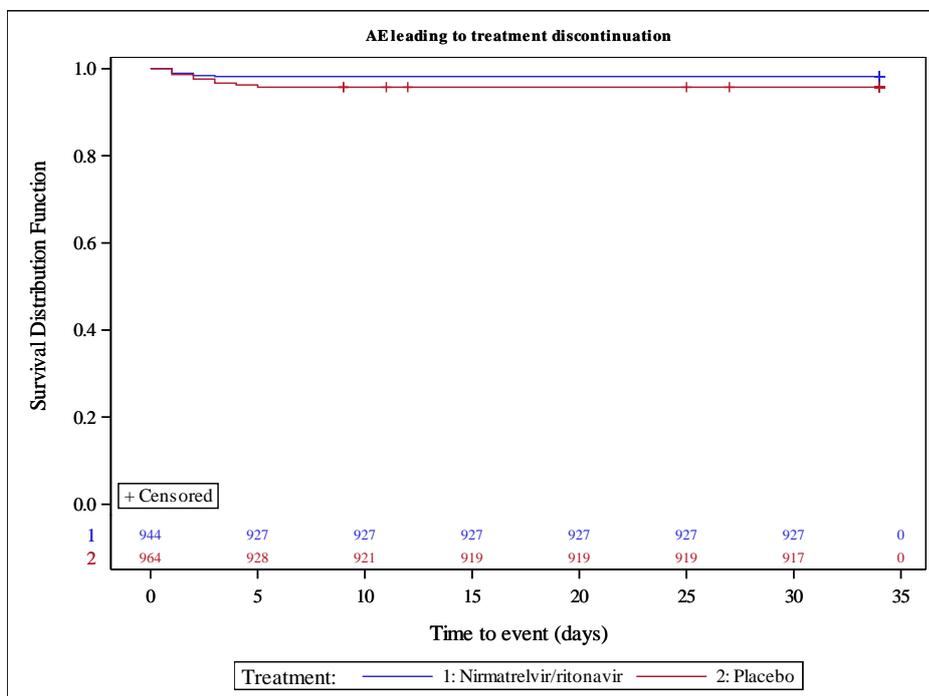


Abbildung 67: Kaplan-Meier-Plot für UE, die zum Therapieabbruch führten (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

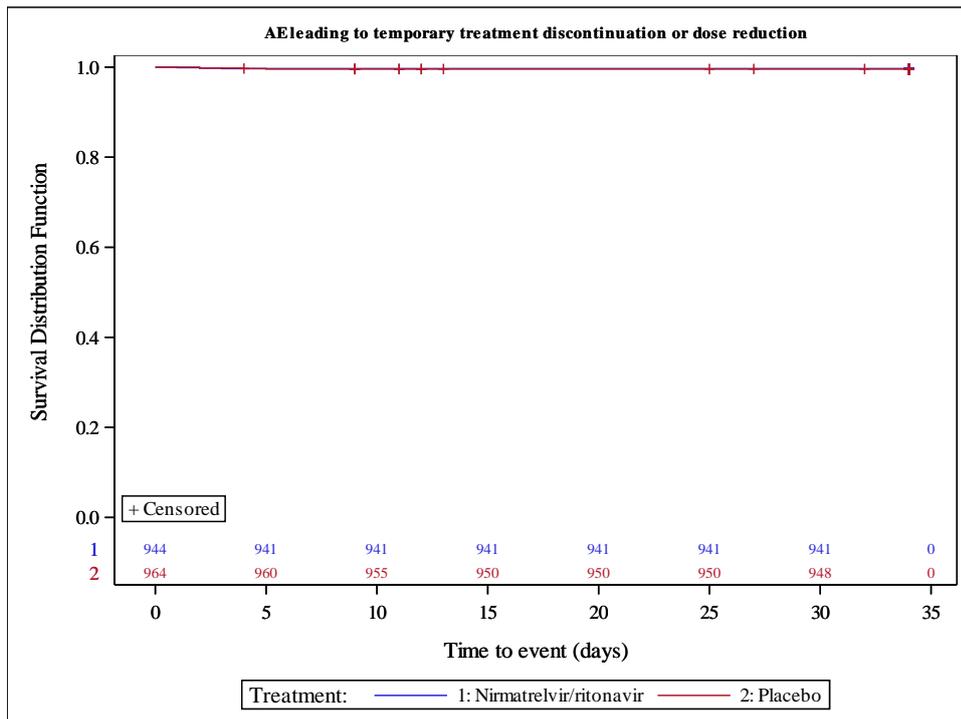


Abbildung 68: Kaplan-Meier-Plot für UE, die temporär zum Therapieabbruch oder zu einer Reduzierung der Dosierung führten (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

Tabelle 4-69: Ergebnisse für spezifische UE 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]	
<i>Maßgebliche Analyse</i>					
UESI Arrhythmiebezogene Untersuchungen, Anzeichen und Symptome (SMQs)					
RKI-mITT2- Population	1/944 (0,1)	NA [NA; NA]	2/964 (0,2)	NA [NA; NA]	0,51 [0,05; 5,62] 0,582
UESI Herzrhythmusstörungen (einschließlich Bradyarrhythmien und Tachyarrhythmien) (SMQs)					
RKI-mITT2- Population	0/944 (0,0)	NA [NA; NA]	3/964 (0,3)	NA [NA; NA]	<u>RR</u> : 0,15 [0,01; 2,82] 0,203
Schwere UESI (DAIDS-Grad ≥ 3) Arrhythmiebezogene Untersuchungen, Anzeichen und Symptome (SMQs)					
RKI-mITT2- Population	0/944 (0,0)	NA [NA; NA]	0/964 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
Schwere UESI (DAIDS-Grad ≥ 3) Herzrhythmusstörungen (einschließlich Bradyarrhythmien und Tachyarrhythmien) (SMQs)					
RKI-mITT2- Population	0/944 (0,0)	NA [NA; NA]	1/964 (0,1)	NA [NA; NA]	<u>RR</u> : 0,34 [0,01; 8,35] 0,509
Schwerwiegende UESI Arrhythmiebezogene Untersuchungen, Anzeichen und Symptome (SMQs)					
RKI-mITT2- Population	0/944 (0,0)	NA [NA; NA]	0/964 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
Schwerwiegende UESI Herzrhythmusstörungen (einschließlich Bradyarrhythmien und Tachyarrhythmien) (SMQs)					
RKI-mITT2- Population	0/944 (0,0)	NA [NA; NA]	0/964 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA

Endpunkt	Nirmatrelvir/ Ritonavir		Placebo		HR [95%-KI] p-Wert
	n/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	
<p>Quelle: Zusatzanalysen für die Studie EPIC-HR [49]</p> <p>a: Das HR sowie das 95%-KI und der zugehörige p-Wert wurden mithilfe eines Cox-Proportional-Hazards-Modells berechnet. Sollte das HR nicht berechenbar sein, wurde das nicht adjustierte RR als Effektmaß dargestellt. Ein HR < 1 zeigte einen Vorteil zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir.</p> <p>Die Analyse basierte auf UE, die am oder vor der Visite zu Tag 34 begannen.</p> <p>Da die Patienten der RKI-Safety-Population den Patienten der RKI-mITT2-Population entsprachen, wurde im Folgenden auch bei den Sicherheitsendpunkten von der RKI-mITT2-Population gesprochen.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; DAIDS: Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mITT: modified Intention-to-Treat; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: Nicht zutreffend; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RKI: Robert Koch-Institut; RR: Relatives Risiko; SMQs: Standardized MedDRA Queries; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Spezifische unerwünschte Ereignisse</p>					

Maßgebliche Analyse

Es ergab sich für kein spezifisches UE ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Abbildung 69 bis Abbildung 74 zeigen die Kaplan-Meier-Plots für spezifische UE.

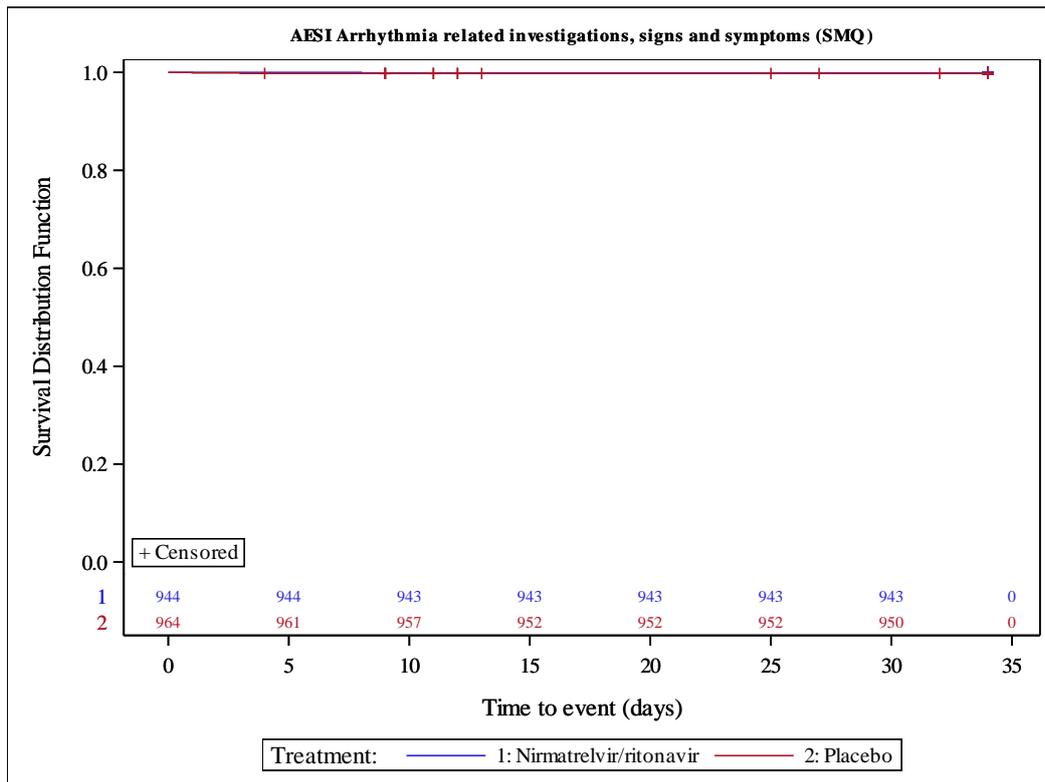


Abbildung 69: Kaplan-Meier-Plot für UESI Arrhythmiebezogene Untersuchungen, Anzeichen und Symptome (SMQs) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

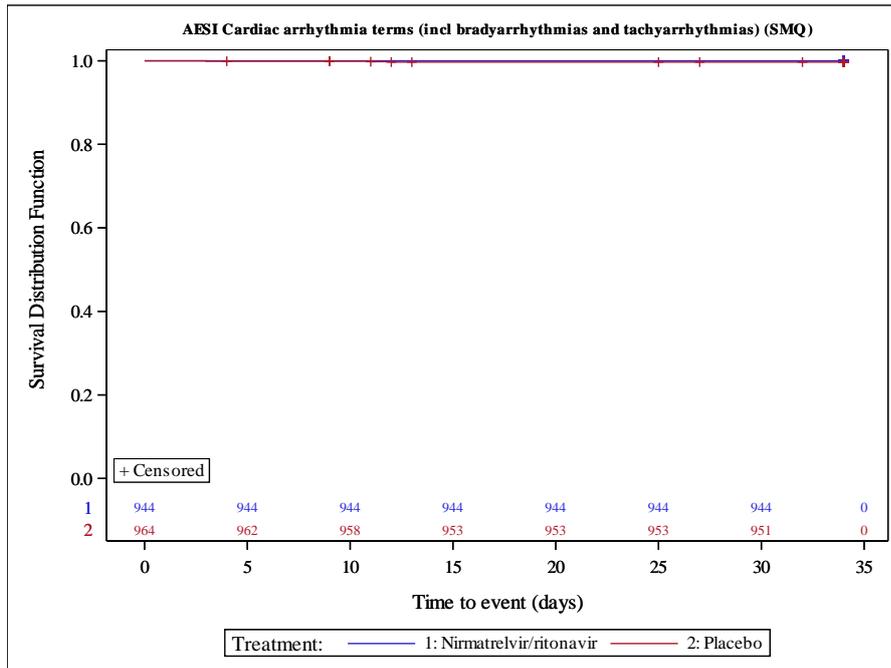


Abbildung 70: Kaplan-Meier-Plot für UESI Herzrhythmusstörungen (einschließlich Bradyarrhythmien und Tachyarrhythmien) (SMQs) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

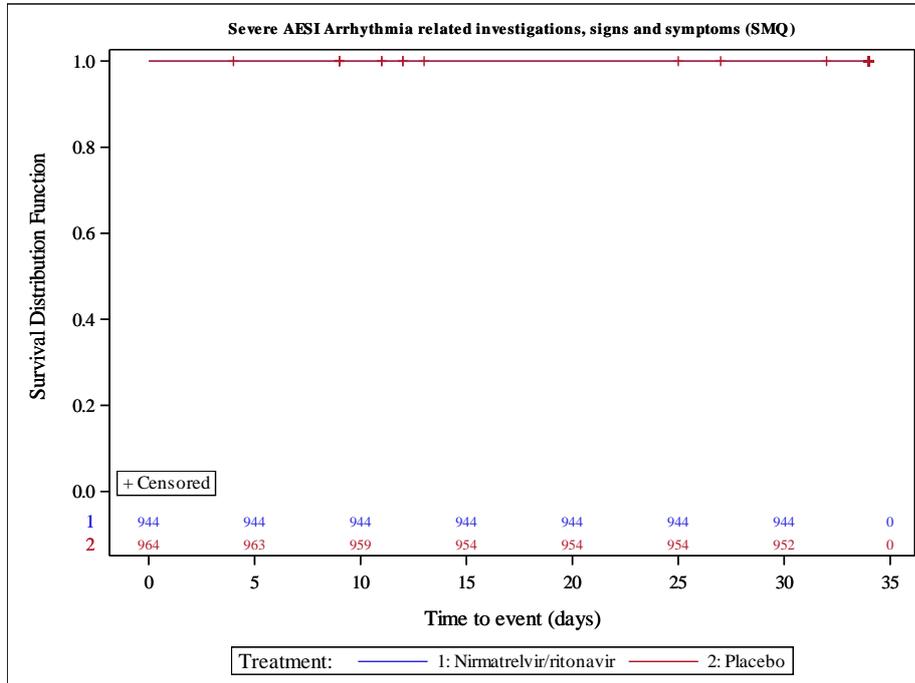


Abbildung 71: Kaplan-Meier-Plot für Schwere UESI (DAIDS-Grad ≥ 3) Arrhythmiebezogene Untersuchungen, Anzeichen und Symptome (SMQs) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

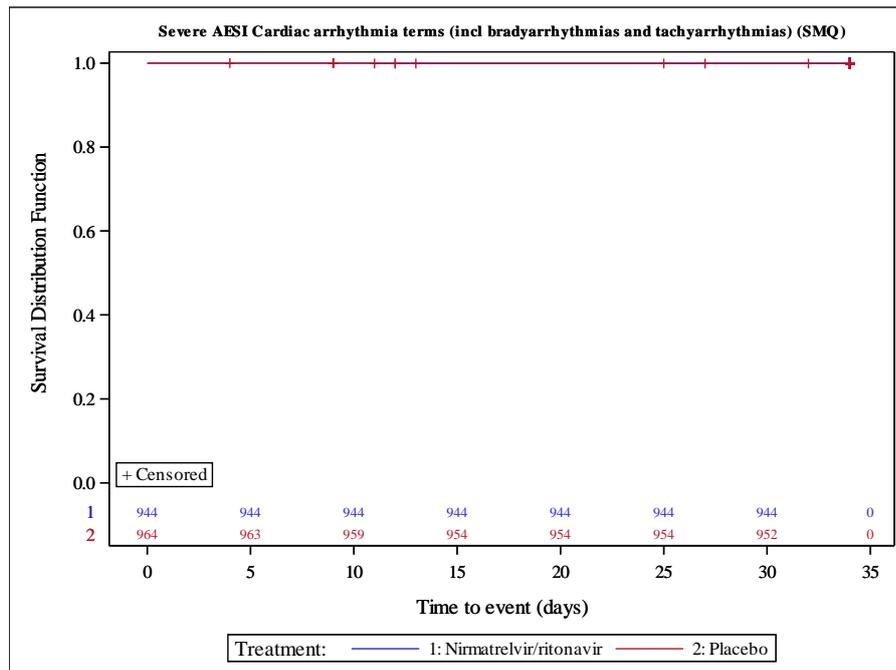


Abbildung 72: Kaplan-Meier-Plot für Schwere UESI (DAIDS-Grad ≥ 3) Herzrhythmusstörungen (einschließlich Bradyarrhythmien und Tachyarrhythmien) (SMQs) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

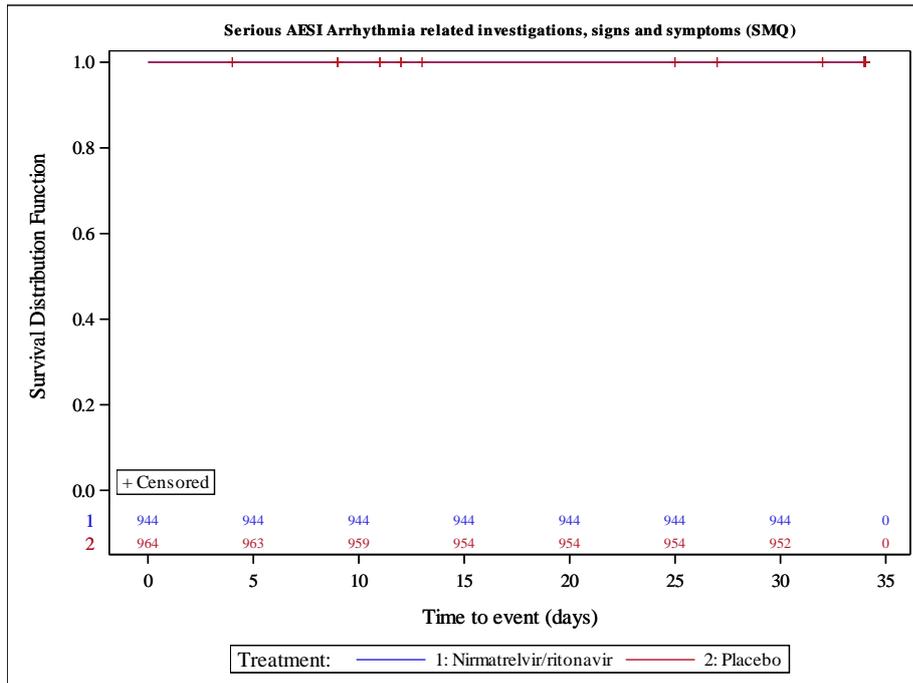


Abbildung 73: Kaplan-Meier-Plot für Schwerwiegende UESI Arrhythmiebezogene Untersuchungen, Anzeichen und Symptome (SMQs) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

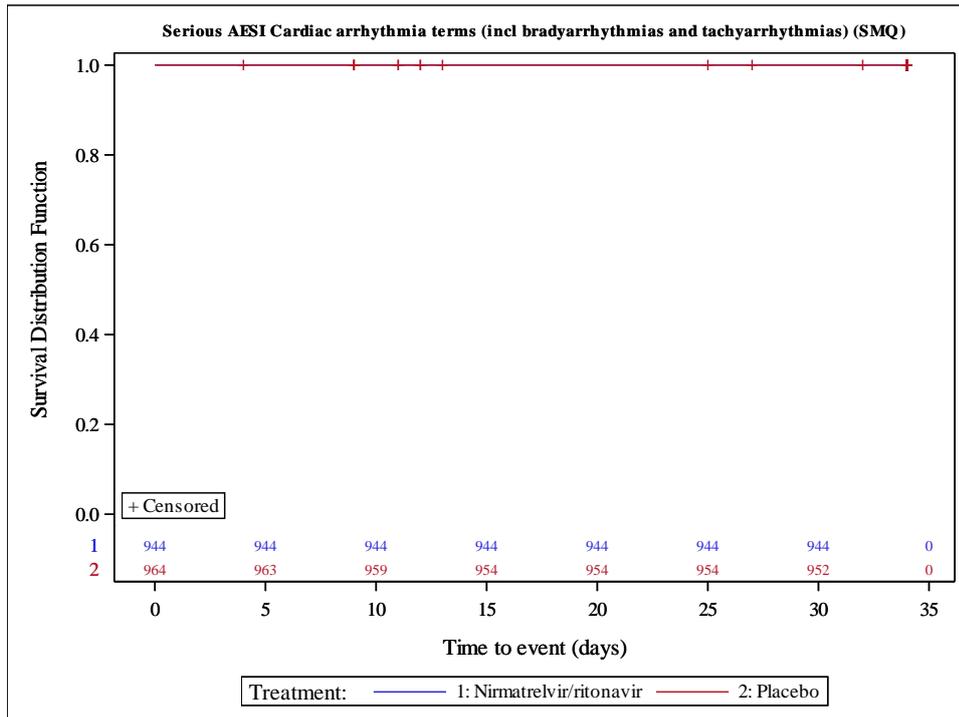


Abbildung 74: Kaplan-Meier-Plot für Schwerwiegende UESI Herzrhythmusstörungen (einschließlich Bradyarrhythmien und Tachyarrhythmien) (SMQs) (maßgebliche Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 4-70: UE nach SOC und PT (jeglicher DAIDS-Grad): Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR – [RKI-mITT2-Population])

Endpunkt	Nirmatrelvir/ Ritonavir		Placebo		HR [95%-KI] p-Wert
	n/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Gesamt	14/944 (1,5)	NA [NA; NA]	11/964 (1,1)	NA [NA; NA]	1,30 [0,59; 2,86] 0,518
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Gesamt	16/944 (1,7)	NA [NA; NA]	27/964 (2,8)	NA [NA; NA]	0,60 [0,32; 1,12] 0,107
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Gesamt	52/944 (5,5)	NA [NA; NA]	47/964 (4,9)	NA [NA; NA]	1,13 [0,76; 1,68] 0,530
Diarrhö	30/944 (3,2)	NA [NA; NA]	17/964 (1,8)	NA [NA; NA]	1,81 [1,00; 3,29] 0,050
Übelkeit	11/944 (1,2)	NA [NA; NA]	16/964 (1,7)	NA [NA; NA]	0,70 [0,33; 1,51] 0,365
Erkrankungen des Nervensystems					
Gesamt	67/944 (7,1)	NA [NA; NA]	23/964 (2,4)	NA [NA; NA]	3,04 [1,90; 4,89] < 0,001
Dysgeusie	54/944 (5,7)	NA [NA; NA]	3/964 (0,3)	NA [NA; NA]	18,65 [5,84; 59,62] < 0,001
Kopfschmerzen	8/944 (0,8)	NA [NA; NA]	12/964 (1,2)	NA [NA; NA]	0,68 [0,28; 1,66] 0,395
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Gesamt	24/944 (2,5)	NA [NA; NA]	68/964 (7,1)	NA [NA; NA]	0,35 [0,22; 0,56] < 0,001
COVID-19	3/944 (0,3)	NA [NA; NA]	14/964 (1,5)	NA [NA; NA]	0,22 [0,06; 0,76] 0,017

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

Endpunkt	Nirmatrelvir/ Ritonavir		Placebo		HR [95%-KI] p-Wert
	n/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	
COVID-19- Pneumonie	8/944 (0,8)	NA [NA; NA]	38/964 (3,9)	NA [NA; NA]	0,21 [0,10; 0,45] < 0,001
Pneumonie	2/944 (0,2)	NA [NA; NA]	11/964 (1,1)	NA [NA; NA]	0,18 [0,04; 0,83] 0,028
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen					
Gesamt	11/944 (1,2)	NA [NA; NA]	10/964 (1,0)	NA [NA; NA]	1,12 [0,48; 2,64] 0,795
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Gesamt	17/944 (1,8)	NA [NA; NA]	12/964 (1,2)	NA [NA; NA]	1,45 [0,69; 3,03] 0,328
Untersuchungen					
Gesamt	83/944 (8,8)	NA [NA; NA]	94/964 (9,8)	NA [NA; NA]	0,90 [0,67; 1,21] 0,475
Aktivierte partielle Thromboplastinzeit verlängert	9/944 (1,0)	NA [NA; NA]	12/964 (1,2)	NA [NA; NA]	0,76 [0,32; 1,80] 0,535
Alaninamino- transferase erhöht	17/944 (1,8)	NA [NA; NA]	25/964 (2,6)	NA [NA; NA]	0,69 [0,37; 1,28] 0,236
Aspartatamino- transferase erhöht	10/944 (1,1)	NA [NA; NA]	12/964 (1,2)	NA [NA; NA]	0,85 [0,37; 1,96] 0,701
C-reaktives Protein erhöht	10/944 (1,1)	NA [NA; NA]	11/964 (1,1)	NA [NA; NA]	0,93 [0,39; 2,18] 0,863
Fibrin D Dimer erhöht	19/944 (2,0)	NA [NA; NA]	31/964 (3,2)	NA [NA; NA]	0,62 [0,35; 1,10] 0,103
Renale Kreatininclearance vermindert	16/944 (1,7)	NA [NA; NA]	18/964 (1,9)	NA [NA; NA]	0,91 [0,46; 1,78] 0,777

Endpunkt	Nirmatrelvir/ Ritonavir		Placebo		HR [95%-KI] p-Wert
	n/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	
Quelle: Zusatzanalysen für die Studie EPIC-HR [49]					
a: Das HR sowie das 95%-KI und der zugehörige p-Wert wurden mithilfe eines Cox-Proportional-Hazards-Modells berechnet. Sollte das HR nicht berechenbar sein, wurde das nicht adjustierte RR als Effektmaß dargestellt. Ein HR < 1 zeigte einen Vorteil zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir.					
Die Analyse basierte auf UE, die am oder vor der Visite zu Tag 34 begannen.					
Da die Patienten der RKI-Safety-Population den Patienten der RKI-mITT2-Population entsprachen, wird im Folgenden auch bei den Sicherheitsendpunkten von der RKI-mITT2-Population gesprochen.					
AIDS: Erworbenes Immunschwächesyndrom; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; DAIDS: Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mITT: modified Intention-to-Treat; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: Nicht zutreffend; PT: Preferred Term nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RKI: Robert Koch-Institut; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis					

Für die SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort sowie die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums ergaben sich insgesamt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Nirmatrelvir/Ritonavir und Placebo und der Anteil an Patienten war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm bei 14 Patienten [1,5 %] und im Placebo-Arm bei 11 Patienten [1,1 %]; SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm bei 16 Patienten [1,7 %] und im Placebo-Arm bei 27 Patienten [2,8 %]).

Für den PT Diarrhö, wie auch den PT Übelkeit aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Nirmatrelvir/Ritonavir und Placebo. Es litten 30 Patienten (3,2 %) im Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm und 17 Patienten (1,8 %) im Placebo-Arm an Diarrhö und 11 Patienten (1,2 %) bzw. 16 Patienten (1,7 %) an Übelkeit.

In der SOC Erkrankungen des Nervensystems wiesen insgesamt 67 Patienten (7,1 %) im Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm und 23 Patienten (2,4 %) der Patienten im Placebo Arm ein UE auf. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir (HR [95%-KI]: 3,04 [1,90; 4,89], $p < 0,001$). Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ließ sich vor allem auf den zugehörigen PT Dysgeusie zurückführen. Es litten 54 Patienten (5,7 %) im Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm und 3 Patienten (0,3 %) im Placebo-Arm an Dysgeusie. Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir (HR [95%-KI]: 18,65 [5,84; 59,62], $p < 0,001$).

In der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir (HR [95%-KI]: 0,35 [0,22; 0,56],

$p < 0,001$). Insgesamt traten bei 2,5 % der Patienten aus dem Nirmatrelvir/Ritonavir- und bei 7,1 % der Patienten aus dem Placebo-Arm ein UE aus dieser SOC auf.

Für die PT COVID-19, COVID-19-Pneumonie und Pneumonie zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir (PT COVID-19: HR [95%-KI]: 0,22 [0,06; 0,76], $p = 0,017$; PT COVID-19-Pneumonie: HR [95%-KI]: 0,21 [0,10; 0,45], $p < 0,001$; PT Pneumonie: HR [95%-KI]: 0,18 [0,04; 0,83], $p = 0,028$).

Insgesamt lag bei 3 Patienten (0,3 %) im Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm und bei 14 Patienten (1,5 %) der PT COVID-19 vor. Der PT COVID-19-Pneumonie trat unter der Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir bei 8 Patienten (0,8 %), unter Placebo bei 38 Patienten (3,9 %) auf. Der PT Pneumonie lag bei 2 Patienten (0,2 %) der Patienten im Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm und bei 11 Patienten (1,1 %) im Placebo-Arm vor.

Für die SOC Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen sowie die SOC Untersuchungen und ihre zugehörigen PT zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Nirmatrelvir/Ritonavir und Placebo.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Plots finden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-71: Schwere UE nach SOC und PT (DAIDS Grad ≥ 3): Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR – [RKI-mITT2-Population])

Endpunkt	Nirmatrelvir/ Ritonavir		Placebo		HR [95%-KI] p-Wert
	n/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Gesamt	1/944 (0,1)	NA [NA; NA]	17/964 (1,8)	NA [NA; NA]	0,06 [0,01; 0,45] 0,006
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Gesamt	9/944 (1,0)	NA [NA; NA]	48/964 (5,0)	NA [NA; NA]	0,19 [0,09; 0,38] < 0,001
COVID-19- Pneumonie	5/944 (0,5)	NA [NA; NA]	32/964 (3,3)	NA [NA; NA]	0,16 [0,06; 0,40] 0,001
Untersuchungen					
Gesamt	29/944 (3,1)	NA [NA; NA]	31/964 (3,2)	NA [NA; NA]	0,95 [0,58; 1,58] 0,856
Renale Kreatinin-clearance vermindert	11/944 (1,2)	NA [NA; NA]	12/964 (1,2)	NA [NA; NA]	0,94 [0,41; 2,12] 0,874
<p>Quelle: Zusatzanalysen für die Studie EPIC-HR [49]</p> <p>a: Das HR sowie das 95%-KI und der zugehörige p-Wert wurden mithilfe eines Cox-Proportional-Hazards-Modells berechnet. Sollte das HR nicht berechenbar sein, wurde das nicht adjustierte RR als Effektmaß dargestellt. Ein HR < 1 zeigte einen Vorteil zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir.</p> <p>Die Analyse basierte auf UE, die am oder vor der Visite zu Tag 34 begannen.</p> <p>Da die Patienten der RKI-Safety-Population den Patienten der RKI-mITT2-Population entsprachen, wird im Folgenden auch bei den Sicherheitsendpunkten von der RKI-mITT2-Population gesprochen.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; DAIDS: Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mITT: modified Intention-to-Treat; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: Nicht zutreffend; PT: Preferred Term nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RKI: Robert Koch-Institut; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>					

In der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums in der Kategorie schwere UE (DAIDS-Grad ≥ 3) traten bei 1 Patienten (0,1 %) im Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm und bei 17 Patienten (1,8 %) im Placebo-Arm- Ereignisse auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir (HR [95%-KI]: 0,06 [0,01; 0,45], p = 0,006).

In der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen hatten insgesamt 9 Patienten (1,0 %) der Patienten im Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm und 48 Patienten (5,0 %) im Placebo-Arm ein schweres UE. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir (HR [95%-KI]: 0,19 [0,09; 0,38], $p < 0,001$).

Für den zugehörigen PT COVID-19-Pneumonie zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir (HR [95%-KI]: 0,16 [0,06; 0,40], $p = 0,001$). Insgesamt traten im Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm deutlich weniger schwere UE des PT COVID-19-Pneumonie auf als im Placebo-Arm. Unter Nirmatrelvir/Ritonavir traten bei 5 Patienten (0,5 %) und unter Placebo bei 32 Patienten (3,3 %) schwere UE des PT COVID-19-Pneumonie auf.

Für die SOC Untersuchungen und den zugehörigen PT Renale Kreatininclearance vermindert zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Plots finden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-72: SUE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR – [RKI-mITT2-Population])

Endpunkt	Nirmatrelvir/ Ritonavir		Placebo		HR [95%-KI] p-Wert
	n/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Gesamt	0/944 (0,0)	NA [NA; NA]	16/964 (1,7)	NA [NA; NA]	<u>RR</u> : 0,03 [0,00; 0,52] 0,015
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Gesamt	11/944 (1,2)	NA [NA; NA]	50/964 (5,2)	NA [NA; NA]	0,22 [0,12; 0,42] < 0,001
COVID-19- Pneumonie	7/944 (0,7)	NA [NA; NA]	34/964 (3,5)	NA [NA; NA]	0,21 [0,09; 0,47] < 0,001

Endpunkt	Nirmatrelvir/ Ritonavir		Placebo		HR [95%-KI] p-Wert
	n/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	
<p>Quelle: Zusatzanalysen für die Studie EPIC-HR [49]</p> <p>a: Das HR sowie das 95%-KI und der zugehörige p-Wert wurden mithilfe eines Cox-Proportional-Hazards-Modells berechnet. Sollte das HR nicht berechenbar sein, wurde das nicht adjustierte RR als Effektmaß dargestellt. Ein HR < 1 zeigte einen Vorteil zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir.</p> <p>Die Analyse basierte auf UE, die am oder vor der Visite zu Tag 34 begannen.</p> <p>Da die Patienten der RKI-Safety-Population den Patienten der RKI-mITT2-Population entsprachen, wird im Folgenden auch bei den Sicherheitsendpunkten von der RKI-mITT2-Population gesprochen.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mITT: modified Intention-to-Treat; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: Nicht zutreffend; PT: Preferred Term nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RKI: Robert Koch-Institut; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>					

In der Kategorie SUE zeigte sich in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir (RR [95%-KI]: 0,03 [0,00; 0,52], $p = 0,015$). Diese traten bei keinem Patienten im Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm und bei 16 Patienten (1,7 %) im Placebo-Arm auf.

In der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen hatten insgesamt 1,2 % der Patienten im Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm und 5,2 % der Patienten im Placebo-Arm ein SUE. Es ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir (HR [95%-KI]: 0,22 [0,12; 0,42], $p < 0,001$).

Für den zugehörigen PT COVID-19-Pneumonie zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir (HR [95%-KI]: 0,21 [0,09; 0,47], $p < 0,001$). Insgesamt traten im Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm deutlich weniger SUE des PT COVID-19-Pneumonie auf als im Placebo-Arm. Unter Nirmatrelvir/Ritonavir traten bei 7 Patienten (0,7 %) und unter Placebo bei 34 Patienten (3,5 %) SUE des PT COVID-19-Pneumonie auf.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Plots finden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-73: Ergebnisse der UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT aus der RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR – [RKI-mITT2-Population])

Endpunkt	Nirmatrelvir/ Ritonavir	Placebo
	n/N (%)	n/N (%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamt	0/944 (0,0)	2/964 (0,2)
Asthenie	0/944 (0,0)	1/964 (0,1)
Periphere Schwellung	0/944 (0,0)	1/964 (0,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamt	0/944 (0,0)	8/964 (0,8)
Akute respiratorische Insuffizienz	0/944 (0,0)	1/964 (0,1)
Dyspnoe	0/944 (0,0)	1/964 (0,1)
Hypoxie	0/944 (0,0)	1/964 (0,1)
Interstitielle Lungenerkrankung	0/944 (0,0)	1/964 (0,1)
Pneumonitis	0/944 (0,0)	3/964 (0,3)
Respiratorische Insuffizienz	0/944 (0,0)	1/964 (0,1)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		
Gesamt	1/944 (0,1)	0/964 (0,0)
Vaginale Blutung	1/944 (0,1)	0/964 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Gesamt	0/944 (0,0)	1/964 (0,1)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	0/944 (0,0)	1/964 (0,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamt	4/944 (0,4)	7/964 (0,7)
Schmerzen im Unterbauch	1/944 (0,1)	0/964 (0,0)

Endpunkt	Nirmatrelvir/ Ritonavir	Placebo
	n/N (%)	n/N (%)
Diarrhö	1/944 (0,1)	1/964 (0,1)
Gastritis	0/944 (0,0)	1/964 (0,1)
Übelkeit	3/944 (0,3)	4/964 (0,4)
Erbrechen	3/944 (0,3)	2/964 (0,2)
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamt	3/944 (0,3)	2/964 (0,2)
Schwindelgefühl	1/944 (0,1)	1/964 (0,1)
Dysgeusie	1/944 (0,1)	0/964 (0,0)
Kopfschmerzen	1/944 (0,1)	0/964 (0,0)
Restless-legs-Syndrom	0/944 (0,0)	1/964 (0,1)
Gefäßerkrankungen		
Gesamt	2/944 (0,2)	0/964 (0,0)
Hypertonie	1/944 (0,1)	0/964 (0,0)
Hypertensive Krise	1/944 (0,1)	0/964 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamt	2/944 (0,2)	17/964 (1,8)
COVID-19	1/944 (0,1)	12/964 (1,2)
COVID-19-Pneumonie	1/944 (0,1)	4/964 (0,4)
Pneumonie	0/944 (0,1)	1/964 (0,1)
Psychiatrische Erkrankungen		
Gesamt	0/944 (0,0)	1/964 (0,1)
Schlaflosigkeit	0/944 (0,0)	1/964 (0,1)

Endpunkt	Nirmatrelvir/ Ritonavir	Placebo
	n/N (%)	n/N (%)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Gesamt	1/944 (0,1)	0/964 (0,0)
Myalgie	1/944 (0,1)	0/964 (0,0)
Untersuchungen		
Gesamt	8/944 (0,8)	9/964 (0,9)
Alaninaminotransferase erhöht	1/944 (0,1)	0/964 (0,0)
Aspartataminotransferase erhöht	1/944 (0,1)	1/964 (0,1)
Glukose im Blut erhöht	0/944 (0,0)	1/964 (0,1)
Renale Kreatininclearance vermindert	3/944 (0,3)	4/964 (0,4)
Differenzialblutbild der Leukozyten anomal	1/944 (0,1)	0/964 (0,0)
Glomeruläre Filtrationsrate anomal	0/944 (0,0)	1/964 (0,1)
Glomeruläre Filtrationsrate vermindert	2/944 (0,2)	2/964 (0,2)
Sauerstoffsättigung erniedrigt	1/944 (0,1)	0/964 (0,0)
Leukozytenzahl erniedrigt	2/944 (0,2)	0/964 (0,0)
<p>Quelle: Zusatzanalysen für die Studie EPIC-HR [49]</p> <p>Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, wurden auf Basis der RKI-mITT2-Population deskriptiv dargestellt.</p> <p>Die Analyse basierte auf UE, die am oder vor der Visite zu Tag 34 begannen.</p> <p>Da die Patienten der RKI-Safety-Population den Patienten der RKI-mITT2-Population entsprachen, wird im Folgenden auch bei den Sicherheitsendpunkten von der RKI-mITT2-Population gesprochen.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mITT: modified Intention-to-Treat; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>		

In der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort trat bei keinem Patienten im Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm und bei 2 Patienten (0,2 %) im Placebo-Arm ein UE auf, welches zum Therapieabbruch führte. Im Placebo-Arm brach je 1 Patient (0,1 %) aufgrund der PT Asthenie und periphere Schwellung ab.

In der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums trat bei keinem Patienten im Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm und bei 8 Patienten (0,8 %) im Placebo-Arm ein UE auf, das zum Therapieabbruch führte. Im Placebo-Arm brachen 3 Patienten (0,3 %) die Behandlung aufgrund des PT Pneumonitis ab und jeweils 1 Patient (0,1 %) aufgrund der PT akute respiratorische Insuffizienz, Dyspnoe, Hypoxie, interstitielle Lungenerkrankung und respiratorische Insuffizienz.

In der SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse musste 1 Patient (0,1 %), der mit Nirmatrelvir/Ritonavir behandelt wurde, die Therapie aufgrund eines UE des PT Vaginale Blutung vorzeitig beenden.

In der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege beendete 1 Patient (0,1 %) im Placebo-Arm die Behandlung vorzeitig aufgrund eines UE des PT Nierenfunktionsbeeinträchtigung.

In der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts brachen insgesamt 4 Patienten (0,4 %), die mit Nirmatrelvir/Ritonavir behandelt wurden, und 7 Patienten (0,7 %), die Placebo erhalten haben, die Therapie aufgrund von UE ab. Davon mussten 3 Patienten (0,3 %) im Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm und 4 Patienten (0,4 %) im Placebo-Arm die Behandlung aufgrund des PT Übelkeit abbrechen. 3 Patienten (0,3 %) im Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm und 2 Patienten (0,2 %) im Placebo-Arm brachen die Therapie aufgrund des PT Erbrechen ab. Aus dem Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm musste 1 Patient (0,1 %) die Therapie aufgrund des PT Diarrhö und Schmerzen im Unterbauch abbrechen, während jeweils 1 Patient (0,1 %) aus dem Placebo-Arm die Therapie aufgrund der PT Diarrhö und Gastritis vorzeitig beenden musste.

Bei der SOC Erkrankungen des Nervensystems brachen insgesamt 3 Patienten (0,3 %) im Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm und 2 Patienten (0,2 %) im Placebo-Arm die Therapie aufgrund von UE ab. Jeweils 1 Patient (0,1 %) im Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm beendete die Therapie vorzeitig aufgrund der PT Kopfschmerzen, Schwindelgefühl und Dysgeusie. Im Placebo-Arm brach jeweils 1 Patient (0,1 %) die Behandlung aufgrund der PT Schwindelgefühl und Restless-legs-syndrome ab.

Insgesamt brachen 2 Patienten (0,2 %) im Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm in der SOC Gefäßerkrankungen die Therapie ab, wobei jeweils 1 Patient (0,1 %) aufgrund des PT hypertensive Krise und des PT Hypertonie abbrach.

Therapieabbrüche aufgrund von UE in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen traten bei insgesamt 2 Patienten (0,2 %) im Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm und bei 17 Patienten (1,8 %) im Placebo-Arm auf. Je 1 Patient (0,1 %) des Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm beendete die Therapie vorzeitig aufgrund des PT COVID-19 und des PT COVID-19 Pneumonie. Dagegen beendeten im Placebo-Arm 12 Patienten (1,2 %) die Therapie vorzeitig aufgrund des PT COVID-19-Pneumonie, 4 Patienten (0,4 %) aufgrund des PT COVID-19 und 1 Patienten (0,1 %) aufgrund des PT Pneumonie.

In der SOC Psychiatrische Erkrankungen brach 1 Patient (0,1 %) im Placebo-Arm die Therapie aufgrund des PT Schlaflosigkeit ab.

In der SOC Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen beendete 1 Patient (0,1 %) im Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm die Therapie vorzeitig aufgrund des PT Myalgie.

In der SOC Untersuchungen traten bei insgesamt 8 Patienten (0,8 %) im Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm und bei 9 Patienten (0,9 %) im Placebo-Arm UE auf, die zum Therapieabbruch führten. 3 Patienten (0,3 %) im Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm und 4 Patienten (0,4 %) im Placebo-Arm mussten die Behandlung aufgrund des PT Renale Kreatininclearance vermindert abbrechen und 2 Patienten (0,2 %) brachen die Therapie jeweils in beiden Behandlungsarmen aufgrund des PT Glomeruläre Filtrationsrate vermindert ab. Im Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm mussten 2 Patienten (0,2 %) die Behandlung aufgrund des PT Leukozytenzahl erniedrigt vorzeitig beenden und jeweils 1 Patient (0,1%) im Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm brach die Therapie aufgrund der PT Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Differenzialblutbild der Leukozyten anomal und Sauerstoffsättigung erniedrigt ab. Jeweils 1 Patient (0,1%) aus dem Placebo-Arm beendete die Therapie vorzeitig aufgrund der PT Aspartataminotransferase erhöht, glomeruläre Filtrationsrate anomal und Glukose im Blut erhöht.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Nirmatrelvir/Ritonavir vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine ausführliche Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

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

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

Ziel einer Subgruppenanalyse ist es, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen, Behandlungsspezifika und weiteren Merkmalen aufzudecken. Wie das IQWiG in seinen Allgemeinen Methoden (Version 6.1) erwähnt, sind Ergebnisse aus Subgruppenanalysen kritisch zu diskutieren [3]. Dies trifft insbesondere auf post hoc durchgeführte Subgruppenanalysen zu.

Bei der Interpretation der Ergebnisse der Interaktionstests ist unbedingt das Problem der Multiplizität zu beachten. Dies bedeutet, dass bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen – wie hier durch die Durchführung der Interaktionstests – eine gewisse Anzahl der Tests bereits aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\%$ zu einem falsch positiven Ergebnis führt.

Im vorliegenden Fall werden für die 107 Analysen zu den dargestellten Endpunkten je 23 Subgruppenanalysen betrachtet. Dies ergibt $107 \cdot 23 = 2.461$ medizinisch zu beurteilende Einzeltests.

Dementsprechend ergeben sich für die 2.461 Einzeltests schätzungsweise 123 ($2.461 \cdot 0,05$) zu erwartende falsch-positive Ergebnisse des Interaktionstests. Das Problem der Multiplizität in randomisierten Studien ist in der klinischen Forschung bekannt [52].

Die vorliegenden Subgruppenanalysen haben aus statistischer Sicht einen rein explorativen Charakter und sollten ohne medizinische oder andere Rationale nicht im Sinne einer konfirmatorischen Analyse interpretiert werden.

Für welche Endpunkte Subgruppenanalysen geplant bzw. post hoc durchgeführt wurden, ist in den Tabelle 4-74 und Tabelle 4-75 zusammengefasst.

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

Tabelle 4-74: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (Teil 1 von 2)

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	BMI-Kategorien	Abstammung	Therapeutische COVID-19-mAb-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung	Viruslast zu Baseline 1	Viruslast zu Baseline 2	Serologiestatus zu Baseline	Anzahl der Tage vom Auftreten der Symptome bis zum Zeitpunkt der ersten Dosisgabe
Mortalität										
Gesamtmortalität zu Tag 28	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesamtmortalität zu Woche 24	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Morbidität										
COVID-19-bedingte Aufenthalte in medizinischen Einrichtungen										
COVID-19-bedingte Hospitalisierungen	●	●	○	●	●	○	●	●	●	○
Krankheitsbedingte Symptome										
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome	●	●	○	●	●	○	●	●	●	○
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	BMI-Kategorien	Abstammung	Therapeutische COVID-19-mAb-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung	Viruslast zu Baseline 1	Viruslast zu Baseline 2	Serologiestatus zu Baseline	Anzahl der Tage vom Auftreten der Symptome bis zum Zeitpunkt der ersten Dosisgabe
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome	●	●	○	●	●	○	●	●	●	○
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verschlechterung des Status in einem oder mehreren Symptom(en)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Auftreten schwerer Symptome	●	●	○	●	●	○	●	●	●	○
Global Impression Questions (Symptomatik)										
Rückkehr zum gewohnten Gesundheitszustand – Verbesserung um 1 Punkt ausgehend von der Erhebung zu Studienbeginn	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	BMI-Kategorien	Abstammung	Therapeutische COVID-19-mAb-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung	Viruslast zu Baseline 1	Viruslast zu Baseline 2	Serologiestatus zu Baseline	Anzahl der Tage vom Auftreten der Symptome bis zum Zeitpunkt der ersten Dosisgabe
COVID-19-bedingte Symptome – Verbesserung um 1 Punkt ausgehend von der Erhebung zu Studienbeginn	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)										
Verbesserung um ≥ 15 Punkte	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>					
Lebensqualität										
WPAI-COVID-19 (Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten)										
Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten – Verbesserung um ≥ 15 Punkte	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>					
Global Impression Questions (Lebensqualität)										
Rückkehr zum üblichen Aktivitäten – Verbesserung um 1 Punkt ausgehend von der Erhebung zu Studienbeginn	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>					

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

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	BMI-Kategorien	Abstammung	Therapeutische COVID-19-mAb-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung	Viruslast zu Baseline 1	Viruslast zu Baseline 2	Serologiestatus zu Baseline	Anzahl der Tage vom Auftreten der Symptome bis zum Zeitpunkt der ersten Dosisgabe
Verträglichkeit										
Gesamtraten UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE nach SOC und PT	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwere UE nach SOC und PT	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SUE nach SOC und PT	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse; ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse; n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt</p> <p>BMI: Body Mass Index; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; EQ-5D VAS: Euro Quality of Life 5 Dimensions – visuelle Analogskala; mAb: Monoklonaler Antikörper; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire</p>										

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

Tabelle 4-75: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (Teil 2 von 2)

Endpunkt	Anzahl der Komorbiditäten zu Baseline	Komorbiditäten zu Baseline: Neuronale Entwicklungsstörung	Komorbiditäten zu Baseline: Bluthochdruck	Komorbiditäten zu Baseline: Chronische Lungenerkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Chronische Nierenerkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Diabetes mellitus	Komorbiditäten zu Baseline: HIV-Infektion	Komorbiditäten zu Baseline: Immunsuppressive Erkrankung oder immunsuppressive Therapie	Komorbiditäten zu Baseline: Kardiovaskuläre Erkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Krebserkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Medizintechnologische Abhängigkeit	Komorbiditäten zu Baseline: Rauchen	Komorbiditäten zu Baseline: Sichelzellenanämie
Mortalität													
Gesamtmortalität zu Tag 28	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Gesamtmortalität zu Woche 24	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Morbidität													
COVID-19-bedingte Aufenthalte in medizinischen Einrichtungen													
COVID-19-bedingte Hospitalisierungen	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
Krankheitsbedingte Symptome													
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
Verschlechterung des Status in einem oder mehreren Symptom(en)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Auftreten schwerer Symptome	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>

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

Endpunkt	Anzahl der Komorbiditäten zu Baseline	Komorbiditäten zu Baseline: Neuronale Entwicklungsstörung	Komorbiditäten zu Baseline: Bluthochdruck	Komorbiditäten zu Baseline: Chronische Lungenerkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Chronische Nierenerkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Diabetes mellitus	Komorbiditäten zu Baseline: HIV-Infektion	Komorbiditäten zu Baseline: Immunsuppressive Erkrankung oder immunsuppressive Therapie	Komorbiditäten zu Baseline: Kardiovaskuläre Erkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Krebserkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Medizintechnologische Abhängigkeit	Komorbiditäten zu Baseline: Rauchen	Komorbiditäten zu Baseline: Sichelzellenanämie
Global Impression Questions (Symptomatik)													
Rückkehr zum gewohnten Gesundheitszustand – Verbesserung um 1 Punkt ausgehend von der Erhebung zu Studienbeginn	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
COVID-19-bedingte Symptome – Verbesserung um 1 Punkt ausgehend von der Erhebung zu Studienbeginn	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)													
Verbesserung um ≥ 15 Punkte	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Lebensqualität													
WPAI-COVID-19 (Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten)													
Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten – Verbesserung um ≥ 15 Punkte	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

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

Endpunkt	Anzahl der Komorbiditäten zu Baseline	Komorbiditäten zu Baseline: Neuronale Entwicklungsstörung	Komorbiditäten zu Baseline: Bluthochdruck	Komorbiditäten zu Baseline: Chronische Lungenerkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Chronische Nierenerkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Diabetes mellitus	Komorbiditäten zu Baseline: HIV-Infektion	Komorbiditäten zu Baseline: Immunsuppressive Erkrankung oder immunsuppressive Therapie	Komorbiditäten zu Baseline: Kardiovaskuläre Erkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Krebserkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Medizintechnologische Abhängigkeit	Komorbiditäten zu Baseline: Rauchen	Komorbiditäten zu Baseline: Sichelzellenanämie
Global Impression Questions (Lebensqualität)													
Rückkehr zum üblichen Aktivitäten – Verbesserung um 1 Punkt ausgehend von der Erhebung zu Studienbeginn	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Verträglichkeit													
Gesamtraten UE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UE von besonderem Interesse	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UE nach SOC und PT (jeglicher DAIDS-Grad)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Schwere UE nach SOC und PT (DAIDS Grad ≥ 3)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
SUE nach SOC und PT	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse; ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse; n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; DAIDS: Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events; EQ-5D VAS: Euro Quality of Life 5 Dimensions – visuelle Analogskala; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire</p>													

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

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-76, Tabelle 4-77, Tabelle 4-78 und Tabelle 4-79 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-76: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt (Studie EPIC-HR – [RKI-mITT2-Population])
(Tabelle 1 von 4)

Endpunkt	Abstammung	Alter	Anzahl der Tage vom Auftreten der Symptome bis zum Zeitpunkt der ersten Dosisgabe	BMI-Kategorien	Geschlecht	Region	Serologiestatus zu Baseline	Therapeutische COVID-19 mAb Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung	Viruslast zu Baseline 1	Viruslast zu Baseline 2
Mortalität										
Gesamtmortalität bis Tag 28	0,588 ^a	NA	NA	NA	NA	NA	0,359 ^a	NA	NA	NA
Gesamtmortalität bis Woche 24	0,681 ^a	NA	0,621 ^a	NA	0,689 ^a	0,759 ^a	0,554 ^a	NA	NA	NA
Morbidität										
COVID-19-bedingte Aufenthalte in medizinischen Einrichtungen										
Anzahl der COVID-19-bedingten Hospitalisierungen	NA	NA	0,244 ^a	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0,116 ^a
Krankheitsbedingte Symptome										
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome										
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome (Tage)	0,347	0,124	0,539	0,621	0,108	0,281	0,161	0,930	0,679	0,351
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Myalgie (Tage)	0,666	0,178	0,836	0,931	0,969	0,463	0,198	0,764	0,038	0,005

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

Endpunkt	Abstammung	Alter	Anzahl der Tage vom Auftreten der Symptome bis zum Zeitpunkt der ersten Dosisgabe	BMI-Kategorien	Geschlecht	Region	Serologiestatus zu Baseline	Therapeutische COVID-19 mAb Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung	Viruslast zu Baseline 1	Viruslast zu Baseline 2
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden (Tage)	0,680	0,112	0,147	0,166	0,373	0,464	0,657	0,475	0,178	0,011
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Schüttelfrost (Tage)	0,509	0,334	0,375	0,359	0,551	0,164	0,032	0,278	0,008	0,022
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Husten (Tage)	0,791	0,338	0,838	0,403	0,493	0,225	0,191	0,896	0,156	0,236
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Diarrhö (Tage)	0,080	0,390	0,887	0,029	0,817	0,811	0,304	0,471	0,070	0,094
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Heißes oder fiebriges Gefühl (Tage)	0,881	0,375	0,544	0,230	0,447	0,265	0,061	0,580	0,018	0,003
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Kopfschmerzen (Tage)	0,346	0,108	0,627	0,709	0,896	0,111	0,136	0,016	0,142	0,127
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Übelkeit (Tage)	0,942	0,523	0,278	0,250	0,936	0,691	0,110	0,237	0,225	0,328
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Verstopfte oder laufende Nase (Tage)	0,653	0,083	0,713	0,853	0,176	0,221	0,074	0,300	0,099	0,027
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Halsschmerzen (Tage)	0,330	0,248	0,546	0,679	0,462	0,229	0,671	0,852	0,404	0,078
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Erbrechen (Tage)	0,932	0,991	0,919	0,043	0,489	0,644	0,479	0,739	0,605	0,867

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

Endpunkt	Abstammung	Alter	Anzahl der Tage vom Auftreten der Symptome bis zum Zeitpunkt der ersten Dosisgabe	BMI-Kategorien	Geschlecht	Region	Serologiestatus zu Baseline	Therapeutische COVID-19 mAb Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung	Viruslast zu Baseline 1	Viruslast zu Baseline 2
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Fatigue (Tage)	0,677	0,370	0,902	0,337	0,426	0,376	0,808	0,988	0,138	0,022
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Verlust des Geruchssinnes (Tage)	0,592	0,278	0,928	0,651	0,057	0,406	0,595	0,185	0,979	0,278
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Verlust des Geschmackssinn (Tage)	0,903	0,439	0,334	0,596	0,094	0,329	0,224	0,267	0,987	0,494
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome (Patienten mit schweren Symptome zu Studienbeginn)										
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	0,806	0,396	0,510	0,003	0,254	0,346	0,918	0,339	0,858	0,276
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Myalgie (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	NA	0,779	0,399	0,871	0,823	NA	0,469	0,084	0,602	0,671
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Schüttelfrost (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	NA	NA	0,943	0,027	0,712	NA	0,076	NA	0,685	0,627
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Husten (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	NA	0,926	0,095	0,013	0,826	NA	0,233	NA	0,067	0,981

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

Endpunkt	Abstammung	Alter	Anzahl der Tage vom Auftreten der Symptome bis zum Zeitpunkt der ersten Dosisgabe	BMI-Kategorien	Geschlecht	Region	Serologiestatus zu Baseline	Therapeutische COVID-19 mAb Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung	Viruslast zu Baseline 1	Viruslast zu Baseline 2
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Diarrhö (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	NA	NA	0,359	NA	0,610	NA	0,779	NA	0,558	NA
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Heißes oder fiebriges Gefühl (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	NA	NA	0,697	0,398	0,615	NA	0,027	NA	0,437	0,385
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Kopfschmerzen (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	NA	0,982	0,772	0,649	0,934	NA	0,279	0,793	0,467	0,485
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Übelkeit (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	NA	NA	0,222	NA	NA	NA	0,050	NA	NA	NA
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Verstopfte oder laufende Nase (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	NA	NA	0,988	0,878	0,249	NA	0,962	NA	0,031	0,472
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Halsschmerzen (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	NA	NA	0,197	NA	0,235	NA	0,873	NA	0,548	0,474
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Erbrechen (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

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

Endpunkt	Abstammung	Alter	Anzahl der Tage vom Auftreten der Symptome bis zum Zeitpunkt der ersten Dosisgabe	BMI-Kategorien	Geschlecht	Region	Serologiestatus zu Baseline	Therapeutische COVID-19 mAb Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung	Viruslast zu Baseline 1	Viruslast zu Baseline 2
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Fatigue (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	NA	0,058	0,973	0,304	0,688	NA	0,751	0,019	0,035	0,414
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Verlust des Geruchssinnes (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	0,751	0,299	0,973	0,288	0,059	0,196	0,645	0,532	0,483	0,266
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Verlust des Geschmackssinn (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	0,989	0,708	0,600	0,144	0,198	0,595	0,993	0,075	0,233	0,338
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome										
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome (Tage)	0,436	0,282	0,550	0,654	0,664	0,208	0,125	0,963	0,178	0,175
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Myalgie (Tage)	0,918	0,065	0,885	0,646	0,640	0,361	0,196	0,615	0,054	0,071
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden (Tage)	0,584	0,592	0,046	0,945	0,677	0,711	0,368	0,411	0,216	0,195
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Schüttelfrost (Tage)	0,538	0,387	0,671	0,091	0,972	0,193	0,043	0,362	0,039	0,180
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Husten (Tage)	0,629	0,601	0,781	0,508	0,412	0,225	0,490	0,594	0,757	0,782

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

Endpunkt	Abstammung	Alter	Anzahl der Tage vom Auftreten der Symptome bis zum Zeitpunkt der ersten Dosisgabe	BMI-Kategorien	Geschlecht	Region	Serologiestatus zu Baseline	Therapeutische COVID-19 mAb Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung	Viruslast zu Baseline 1	Viruslast zu Baseline 2
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Diarrhö (Tage)	0,078	0,482	0,922	0,051	0,738	0,750	0,337	0,127	0,057	0,067
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Heißes oder fiebriges Gefühl (Tage)	0,813	0,344	0,846	0,123	0,538	0,493	0,048	0,777	0,011	0,038
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Kopfschmerzen (Tage)	0,578	0,051	0,899	0,596	0,528	0,217	0,116	0,050	0,205	0,277
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Übelkeit (Tage)	0,808	0,905	0,060	0,567	0,801	0,396	0,232	0,244	0,599	0,914
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Verstopfte oder laufende Nase (Tage)	0,652	0,114	0,591	0,973	0,332	0,877	0,158	0,376	0,921	0,802
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Halsschmerzen (Tage)	0,743	0,337	0,697	0,605	0,768	0,701	0,219	0,213	0,656	0,512
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Erbrechen (Tage)	0,861	0,943	0,918	0,046	0,478	0,661	0,422	0,866	0,499	0,681
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Fatigue (Tage)	0,365	0,901	0,800	0,493	0,201	0,341	0,316	0,420	0,151	0,066
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Verlust des Geruchssinnes (Tage)	0,740	0,452	0,508	0,426	0,093	0,078	0,399	0,078	0,588	0,043
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Verlust des Geschmackssinn (Tage)	0,880	0,239	0,200	0,625	0,160	0,011	0,235	0,247	0,279	0,127

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

Endpunkt	Abstammung	Alter	Anzahl der Tage vom Auftreten der Symptome bis zum Zeitpunkt der ersten Dosisgabe	BMI-Kategorien	Geschlecht	Region	Serologiestatus zu Baseline	Therapeutische COVID-19 mAb Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung	Viruslast zu Baseline 1	Viruslast zu Baseline 2
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)										
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	0,346	0,230	0,148	0,016	0,266	0,794	0,792	0,362	0,895	0,736
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Myalgie (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	NA	0,497	0,396	0,262	0,318	NA	0,985	0,245	0,563	0,405
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Schüttelfrost (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	NA	NA	0,339	0,009	0,860	NA	0,438	NA	0,508	0,903
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Husten (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	NA	0,351	0,765	0,092	0,251	NA	0,995	NA	0,814	0,162
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Diarrhö (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	NA	NA	0,853	NA	0,939	NA	0,964	NA	0,804	NA

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

Endpunkt	Abstammung	Alter	Anzahl der Tage vom Auftreten der Symptome bis zum Zeitpunkt der ersten Dosisgabe	BMI-Kategorien	Geschlecht	Region	Serologiestatus zu Baseline	Therapeutische COVID-19 mAb Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung	Viruslast zu Baseline 1	Viruslast zu Baseline 2
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Heißes oder fiebriges Gefühl (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	NA	NA	0,901	0,063	0,278	NA	0,157	NA	0,373	0,605
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Kopfschmerzen (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	NA	0,655	0,361	0,183	0,710	NA	0,779	0,645	0,334	0,944
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Übelkeit (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	NA	NA	0,109	NA	NA	NA	0,493	NA	NA	NA
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Verstopfte oder laufende Nase (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	NA	NA	0,323	0,128	0,688	NA	0,593	NA	0,163	0,326
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Halsschmerzen (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	NA	NA	0,229	NA	0,094	NA	0,716	NA	0,522	0,122
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Erbrechen (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Fatigue (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	NA	0,030	0,853	0,105	0,013	NA	0,944	0,760	0,718	0,291

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

Endpunkt	Abstammung	Alter	Anzahl der Tage vom Auftreten der Symptome bis zum Zeitpunkt der ersten Dosisgabe	BMI-Kategorien	Geschlecht	Region	Serologiestatus zu Baseline	Therapeutische COVID-19 mAb Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung	Viruslast zu Baseline 1	Viruslast zu Baseline 2
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Verlust des Geruchssinnes (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	0,869	0,572	0,364	0,204	0,076	0,052	0,639	0,999	0,755	0,899
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Verlust des Geschmackssinn (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	0,931	0,242	0,167	0,675	0,761	0,344	0,525	0,978	0,916	0,883
Auftreten schwerer Symptome										
Auftreten schwerer Symptome	0,545	0,559	0,194	0,225	0,704	0,250	0,970	0,163	0,297	0,457
Verschlechterung des Status in einem oder mehreren Symptom(en)										
Verschlechterung des Status in einem oder mehreren Symptom(en)	0,290	0,502	0,197	0,384	0,491	0,081	0,720	0,833	0,138	0,170
Verschlechterung der Symptome: Myalgie	0,069	0,871	0,063	0,228	0,646	0,061	0,094	0,766	0,027	0,227
Verschlechterung der Symptome: Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden	0,292	0,057	0,510	0,033	0,479	0,057	0,048	0,216	0,036	0,434
Verschlechterung der Symptome: Schüttelfrost	0,546	0,273	0,864	0,250	0,160	0,402	0,236	0,347	0,093	0,235
Verschlechterung der Symptome: Husten	0,559	0,382	0,445	0,542	0,243	0,454	0,981	0,766	0,881	0,535
Verschlechterung der Symptome: Diarrhö	0,966	0,677	0,523	0,352	0,854	0,647	0,967	0,965	0,118	0,124
Verschlechterung der Symptome: Heißes oder fiebriges Gefühl	0,308	0,051	0,452	0,054	0,722	0,185	0,436	0,574	0,168	0,004

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

Endpunkt	Abstammung	Alter	Anzahl der Tage vom Auftreten der Symptome bis zum Zeitpunkt der ersten Dosierung	BMI-Kategorien	Geschlecht	Region	Serologiestatus zu Baseline	Therapeutische COVID-19 mAb Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung	Viruslast zu Baseline 1	Viruslast zu Baseline 2
Verschlechterung der Symptome: Kopfschmerzen	0,537	0,364	0,590	0,919	0,434	0,347	0,335	0,299	0,302	0,226
Verschlechterung der Symptome: Übelkeit	0,052	0,803	0,214	0,281	0,113	0,020	0,209	0,112	0,055	0,111
Verschlechterung der Symptome: Verstopfte oder laufende Nase	0,191	0,081	0,854	0,247	0,378	0,139	0,865	0,623	0,850	0,868
Verschlechterung der Symptome: Halsschmerzen	0,387	0,650	0,917	0,711	0,379	0,167	0,799	0,856	0,386	0,543
Verschlechterung der Symptome: Erbrechen	0,385	0,059	0,667	0,322	0,755	0,054	0,775	0,204	0,886	0,582
Verschlechterung der Symptome: Fatigue	0,001	0,549	0,755	0,184	0,391	0,044	0,617	0,243	0,534	0,092
Verschlechterung der Symptome: Verlust des Geruchssinnes	0,492	0,740	0,483	0,081	0,673	0,737	0,440	0,459	0,416	0,993
Verschlechterung der Symptome: Verlust des Geschmackssinn	0,986	0,430	0,389	0,058	0,715	0,944	0,452	0,601	0,537	0,317
Global Impression Questions (Symptomatik)										
Rückkehr zum gewohnten Gesundheitszustand										
Verbesserung um 1 Punkt ausgehend von der Erhebung zu Studienbeginn	0,072	0,746	0,833	0,028	0,134	0,461	0,035	0,806	0,395	0,435
COVID-19-bedingte Symptome										
Verbesserung um 1 Punkt ausgehend von der Erhebung zu Studienbeginn	0,176 ^a	0,645	0,966	0,273	0,082	0,687	0,130	0,929	0,806	0,698

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

Endpunkt	Abstammung	Alter	Anzahl der Tage vom Auftreten der Symptome bis zum Zeitpunkt der ersten Dosisgabe	BMI-Kategorien	Geschlecht	Region	Serologiestatus zu Baseline	Therapeutische COVID-19 mAb Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung	Viruslast zu Baseline 1	Viruslast zu Baseline 2
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)										
Verbesserung um ≥ 15 Punkte	0,181 ^a	0,442 ^a	0,859 ^a	0,843 ^a	0,327 ^a	0,568 ^a	0,425 ^a	0,390 ^a	0,211 ^a	0,774 ^a
Lebensqualität										
WPAI-COVID-19										
Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten										
Verbesserung um ≥ 15 Punkte	0,386 ^a	0,397 ^a	0,763 ^a	0,565 ^a	0,422 ^a	0,840 ^a	0,987 ^a	0,578 ^a	0,716 ^a	0,504 ^a
Global Impression Questions (Lebensqualität)										
Rückkehr zu üblichen Aktivitäten										
Verbesserung um 1 Punkt ausgehend von der Erhebung zu Studienbeginn	0,252	0,681	0,373	0,413	0,797	0,798	0,028	0,793	0,359	0,292
Quelle: Zusatzanalysen für die Studie EPIC-HR [49] a: Falls aufgrund einer zu geringen Ereigniszahl in den Subgruppen der Interaktionstest nicht berechenbar war, wurde der Interaktionstest auf Basis der nicht adjustierten Analyse berechnet. BMI: Body Mass Index; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; EQ-5D VAS: Euro Quality of Life 5 Dimensions – visuelle Analogskala; mAb: Monoklonaler Antikörper; mITT: Modified Intention-to-Treat; NA: Nicht zutreffend; RKI: Robert Koch Institut; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire										

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

Tabelle 4-77: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt (Studie EPIC-HR – [RKI-mITT2-Population])
(Tabelle 2 von 4)

Endpunkt	Anzahl der Komorbiditäten zu Baseline	Komorbiditäten zu Baseline: Neuronale Entwicklungsstörung	Komorbiditäten zu Baseline: Bluthochdruck	Komorbiditäten zu Baseline: Chronische Lungenerkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Chronische Nierenerkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Diabetes mellitus	Komorbiditäten zu Baseline: HIV-Infektion	Komorbiditäten zu Baseline: Immunsuppressive Erkrankung oder immunsuppressive Therapie	Komorbiditäten zu Baseline: Kardiovaskuläre Erkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Krebserkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Medizintechnologische Abhängigkeit	Komorbiditäten zu Baseline: Rauchen	Komorbiditäten zu Baseline: Sichelzellenanämie
Mortalität													
Gesamt mortalität bis Tag 28	NA	NA	0,359 ^a	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0,487 ^a	NA
Gesamt mortalität bis Woche 24	NA	NA	0,436 ^a	NA	NA	0,654 ^a	NA	0,260 ^a	0,498 ^a	0,254 ^a	NA	0,530 ^a	NA
Morbidität													
COVID-19-bedingte Aufenthalte in medizinischen Einrichtungen													
Anzahl der COVID-19-bedingten Hospitalisierungen	NA	NA	0,234 ^a	NA	NA	0,262 ^a	NA	NA	NA	NA	NA	0,185 ^a	NA
Symptomatik													
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome													
Zeit bis zur anhaltenden Linderung (Tage)	0,196	NA	0,714	0,899	0,881	0,396	NA	0,261	0,704	0,098	NA	0,437	NA
Zeit bis zur anhaltenden Linderung – Myalgie (Tage)	NA	NA	0,669	0,861	0,926	0,904	NA	0,524	0,667	0,942	NA	0,355	NA

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

Endpunkt	Anzahl der Komorbiditäten zu Baseline	Komorbiditäten zu Baseline: Neuronale Entwicklungsstörung	Komorbiditäten zu Baseline: Bluthochdruck	Komorbiditäten zu Baseline: Chronische Lungenerkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Chronische Nierenerkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Diabetes mellitus	Komorbiditäten zu Baseline: HIV-Infektion	Komorbiditäten zu Baseline: Immunsuppressive Erkrankung oder immunsuppressive Therapie	Komorbiditäten zu Baseline: Kardiovaskuläre Erkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Krebserkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Medizintechnologische Abhängigkeit	Komorbiditäten zu Baseline: Rauchen	Komorbiditäten zu Baseline: Sichelzellenanämie
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden (Tage)	NA	NA	0,384	0,361	NA	0,676	NA	NA	0,457	NA	NA	0,670	NA
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Schüttelfrost (Tage)	NA	NA	0,426	0,504	0,256	0,883	NA	NA	0,612	NA	NA	0,565	NA
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Husten (Tage)	NA	NA	0,785	0,918	0,834	0,644	NA	0,003	0,610	NA	NA	0,485	NA
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Diarrhö (Tage)	NA	NA	0,687	0,907	NA	0,884	NA	NA	0,868	NA	NA	0,584	NA
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Heißes oder fiebriges Gefühl (Tage)	NA	NA	0,600	0,723	NA	0,459	NA	NA	0,220	NA	NA	0,182	NA
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Kopfschmerzen (Tage)	NA	NA	0,301	0,077	0,198	0,273	NA	NA	0,801	NA	NA	0,930	NA

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

Endpunkt	Anzahl der Komorbiditäten zu Baseline	Komorbiditäten zu Baseline: Neuronale Entwicklungsstörung	Komorbiditäten zu Baseline: Bluthochdruck	Komorbiditäten zu Baseline: Chronische Lungenerkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Chronische Nierenerkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Diabetes mellitus	Komorbiditäten zu Baseline: HIV-Infektion	Komorbiditäten zu Baseline: Immunsuppressive Erkrankung oder immunsuppressive Therapie	Komorbiditäten zu Baseline: Kardiovaskuläre Erkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Krebserkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Medizintechnologische Abhängigkeit	Komorbiditäten zu Baseline: Rauchen	Komorbiditäten zu Baseline: Sichelzellenanämie
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Übelkeit (Tage)	NA	NA	0,347	0,172	NA	0,631	NA	NA	0,624	NA	NA	0,487	NA
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Verstopfte oder laufende Nase (Tage)	NA	NA	0,997	0,665	0,761	0,239	NA	0,913	0,227	NA	NA	0,896	NA
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Halsschmerzen (Tage)	NA	NA	0,366	0,311	0,229	0,910	NA	NA	0,488	NA	NA	0,511	NA
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Erbrechen (Tage)	NA	NA	0,575	0,931	NA	0,937	NA	NA	0,358	NA	NA	0,872	NA
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Fatigue (Tage)	0,525	NA	0,406	0,625	0,784	0,630	NA	0,816	0,393	NA	NA	0,672	NA
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Verlust des Geruchssinnes (Tage)	NA	NA	0,950	0,039	NA	0,625	NA	0,063	0,330	NA	NA	0,697	NA

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

Endpunkt	Anzahl der Komorbiditäten zu Baseline	Komorbiditäten zu Baseline: Neuronale Entwicklungsstörung	Komorbiditäten zu Baseline: Bluthochdruck	Komorbiditäten zu Baseline: Chronische Lungenerkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Chronische Nierenerkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Diabetes mellitus	Komorbiditäten zu Baseline: HIV-Infektion	Komorbiditäten zu Baseline: Immunsuppressive Erkrankung oder immunsuppressive Therapie	Komorbiditäten zu Baseline: Kardiovaskuläre Erkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Krebserkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Medizintechnologische Abhängigkeit	Komorbiditäten zu Baseline: Rauchen	Komorbiditäten zu Baseline: Sichelzellenanämie
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Verlust des Geschmackssinnes (Tage)	NA	NA	0,709	0,069	NA	0,337	NA	0,016	0,516	NA	NA	0,937	NA
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)													
Zeit bis zur anhaltenden Linderung (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	NA	NA	0,452	0,070	NA	0,062	NA	NA	0,221	NA	NA	0,286	NA
Zeit bis zur anhaltenden Linderung – Myalgie (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	NA	NA	0,768	0,645	NA	0,695	NA	NA	NA	NA	NA	0,445	NA
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

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

Endpunkt	Anzahl der Komorbiditäten zu Baseline	Komorbiditäten zu Baseline: Neuronale Entwicklungsstörung	Komorbiditäten zu Baseline: Bluthochdruck	Komorbiditäten zu Baseline: Chronische Lungenerkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Chronische Nierenerkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Diabetes mellitus	Komorbiditäten zu Baseline: HIV-Infektion	Komorbiditäten zu Baseline: Immunsuppressive Erkrankung oder immunsuppressive Therapie	Komorbiditäten zu Baseline: Kardiovaskuläre Erkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Krebserkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Medizintechnologische Abhängigkeit	Komorbiditäten zu Baseline: Rauchen	Komorbiditäten zu Baseline: Sichelzellenanämie
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Schüttelfrost (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	NA	NA	0,335	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0,986	NA
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Husten (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	NA	NA	0,687	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0,040	NA
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Diarrhö (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0,167	NA

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

Endpunkt	Anzahl der Komorbiditäten zu Baseline	Komorbiditäten zu Baseline: Neuronale Entwicklungsstörung	Komorbiditäten zu Baseline: Bluthochdruck	Komorbiditäten zu Baseline: Chronische Lungenerkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Chronische Nierenerkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Diabetes mellitus	Komorbiditäten zu Baseline: HIV-Infektion	Komorbiditäten zu Baseline: Immunsuppressive Erkrankung oder immunsuppressive Therapie	Komorbiditäten zu Baseline: Kardiovaskuläre Erkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Krebserkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Medizintechnologische Abhängigkeit	Komorbiditäten zu Baseline: Rauchen	Komorbiditäten zu Baseline: Sichelzellenanämie
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Heißes oder fiebriges Gefühl (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	NA	NA	0,280	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0,409	NA
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Kopfschmerzen (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	NA	NA	0,825	NA	NA	0,852	NA	NA	NA	NA	NA	0,615	NA
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Übelkeit (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	NA	NA	0,232	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

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

Endpunkt	Anzahl der Komorbiditäten zu Baseline	Komorbiditäten zu Baseline: Neuronale Entwicklungsstörung	Komorbiditäten zu Baseline: Bluthochdruck	Komorbiditäten zu Baseline: Chronische Lungenerkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Chronische Nierenerkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Diabetes mellitus	Komorbiditäten zu Baseline: HIV-Infektion	Komorbiditäten zu Baseline: Immunsuppressive Erkrankung oder immunsuppressive Therapie	Komorbiditäten zu Baseline: Kardiovaskuläre Erkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Krebserkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Medizintechnologische Abhängigkeit	Komorbiditäten zu Baseline: Rauchen	Komorbiditäten zu Baseline: Sichelzellenanämie
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Verstopfte oder laufende Nase (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	NA	NA	0,310	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0,459	NA
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Halsschmerzen (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	NA	NA	0,923	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0,475	NA
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Erbrechen (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

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

Endpunkt	Anzahl der Komorbiditäten zu Baseline	Komorbiditäten zu Baseline: Neuronale Entwicklungsstörung	Komorbiditäten zu Baseline: Bluthochdruck	Komorbiditäten zu Baseline: Chronische Lungenerkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Chronische Nierenerkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Diabetes mellitus	Komorbiditäten zu Baseline: HIV-Infektion	Komorbiditäten zu Baseline: Immunsuppressive Erkrankung oder immunsuppressive Therapie	Komorbiditäten zu Baseline: Kardiovaskuläre Erkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Krebserkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Medizintechnologische Abhängigkeit	Komorbiditäten zu Baseline: Rauchen	Komorbiditäten zu Baseline: Sichelzellenanämie
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Fatigue (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	NA	NA	0,295	0,964	NA	0,546	NA	NA	0,239	NA	NA	0,597	NA
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Verlust des Geruchssinnes (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	NA	NA	0,830	0,162	NA	0,308	NA	NA	0,961	NA	NA	0,519	NA
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Verlust des Geschmackssinnes (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	NA	NA	0,828	0,267	NA	0,253	NA	NA	NA	NA	NA	0,175	NA

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

Endpunkt	Anzahl der Komorbiditäten zu Baseline	Komorbiditäten zu Baseline: Neuronale Entwicklungsstörung	Komorbiditäten zu Baseline: Bluthochdruck	Komorbiditäten zu Baseline: Chronische Lungenerkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Chronische Nierenerkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Diabetes mellitus	Komorbiditäten zu Baseline: HIV-Infektion	Komorbiditäten zu Baseline: Immunsuppressive Erkrankung oder immunsuppressive Therapie	Komorbiditäten zu Baseline: Kardiovaskuläre Erkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Krebserkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Medizintechnologische Abhängigkeit	Komorbiditäten zu Baseline: Rauchen	Komorbiditäten zu Baseline: Sichelzellenanämie
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome													
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome (Tage)	0,229	NA	0,320	0,510	0,549	0,045	NA	0,992	0,930	0,093	NA	0,673	NA
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Myalgie (Tage)	NA	NA	0,723	0,470	0,973	0,591	NA	0,587	0,494	0,908	NA	0,892	NA
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden (Tage)	NA	NA	0,979	0,178	NA	0,364	NA	NA	0,269	NA	NA	0,480	NA
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Schüttelfrost (Tage)	NA	NA	0,236	0,300	0,989	0,416	NA	NA	0,450	NA	NA	0,897	NA
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Husten (Tage)	NA	NA	0,782	0,608	0,208	0,481	NA	0,156	0,770	NA	NA	0,251	NA

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

Endpunkt	Anzahl der Komorbiditäten zu Baseline	Komorbiditäten zu Baseline: Neuronale Entwicklungsstörung	Komorbiditäten zu Baseline: Bluthochdruck	Komorbiditäten zu Baseline: Chronische Lungenerkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Chronische Nierenerkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Diabetes mellitus	Komorbiditäten zu Baseline: HIV-Infektion	Komorbiditäten zu Baseline: Immunsuppressive Erkrankung oder immunsuppressive Therapie	Komorbiditäten zu Baseline: Kardiovaskuläre Erkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Krebserkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Medizintechnologische Abhängigkeit	Komorbiditäten zu Baseline: Rauchen	Komorbiditäten zu Baseline: Sichelzellenanämie
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Diarrhö (Tage)	NA	NA	0,471	0,387	NA	0,337	NA	NA	0,889	NA	NA	0,624	NA
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Heißes oder fiebriges Gefühl (Tage)	NA	NA	0,404	0,934	NA	0,983	NA	NA	0,173	NA	NA	0,377	NA
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Kopfschmerzen (Tage)	NA	NA	0,342	0,310	0,244	0,403	NA	NA	0,831	NA	NA	0,288	NA
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Übelkeit (Tage)	NA	NA	0,190	0,019	NA	0,941	NA	NA	0,345	NA	NA	0,102	NA
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Verstopfte oder laufende Nase (Tage)	NA	NA	0,952	0,918	0,797	0,444	NA	0,806	0,253	NA	NA	0,101	NA

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

Endpunkt	Anzahl der Komorbiditäten zu Baseline	Komorbiditäten zu Baseline: Neuronale Entwicklungsstörung	Komorbiditäten zu Baseline: Bluthochdruck	Komorbiditäten zu Baseline: Chronische Lungenerkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Chronische Nierenerkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Diabetes mellitus	Komorbiditäten zu Baseline: HIV-Infektion	Komorbiditäten zu Baseline: Immunsuppressive Erkrankung oder immunsuppressive Therapie	Komorbiditäten zu Baseline: Kardiovaskuläre Erkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Krebserkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Medizintechnologische Abhängigkeit	Komorbiditäten zu Baseline: Rauchen	Komorbiditäten zu Baseline: Sichelzellenanämie
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Halsschmerzen (Tage)	NA	NA	0,321	0,365	0,206	0,247	NA	NA	0,720	NA	NA	0,129	NA
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Erbrechen (Tage)	NA	NA	0,551	0,747	NA	0,856	NA	NA	0,267	NA	NA	0,862	NA
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Fatigue (Tage)	0,193	NA	0,644	0,449	0,755	0,151	NA	0,278	0,996	NA	NA	0,405	NA
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Verlust des Geruchssinnes (Tage)	NA	NA	0,747	0,318	NA	0,443	NA	0,078	0,059	NA	NA	0,699	NA
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Verlust des Geschmackssinnes (Tage)	NA	NA	0,948	0,412	NA	0,784	NA	0,040	0,146	NA	NA	0,997	NA

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

Endpunkt	Anzahl der Komorbiditäten zu Baseline	Komorbiditäten zu Baseline: Neuronale Entwicklungsstörung	Komorbiditäten zu Baseline: Bluthochdruck	Komorbiditäten zu Baseline: Chronische Lungenerkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Chronische Nierenerkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Diabetes mellitus	Komorbiditäten zu Baseline: HIV-Infektion	Komorbiditäten zu Baseline: Immunsuppressive Erkrankung oder immunsuppressive Therapie	Komorbiditäten zu Baseline: Kardiovaskuläre Erkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Krebserkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Medizintechnologische Abhängigkeit	Komorbiditäten zu Baseline: Rauchen	Komorbiditäten zu Baseline: Sichelzellenanämie
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)													
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	NA	NA	0,124	0,160	NA	0,892	NA	NA	0,564	NA	NA	0,893	NA
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Myalgie (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	NA	NA	0,600	0,192	NA	0,441	NA	NA	NA	NA	NA	0,939	NA
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

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

Endpunkt	Anzahl der Komorbiditäten zu Baseline	Komorbiditäten zu Baseline: Neuronale Entwicklungsstörung	Komorbiditäten zu Baseline: Bluthochdruck	Komorbiditäten zu Baseline: Chronische Lungenerkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Chronische Nierenerkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Diabetes mellitus	Komorbiditäten zu Baseline: HIV-Infektion	Komorbiditäten zu Baseline: Immunsuppressive Erkrankung oder immunsuppressive Therapie	Komorbiditäten zu Baseline: Kardiovaskuläre Erkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Krebserkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Medizintechnologische Abhängigkeit	Komorbiditäten zu Baseline: Rauchen	Komorbiditäten zu Baseline: Sichelzellenanämie
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Schüttelfrost (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	NA	NA	0,540	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0,460	NA
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Husten (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	NA	NA	0,071	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0,701	NA
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Diarrhö (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0,281	NA

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

Endpunkt	Anzahl der Komorbiditäten zu Baseline	Komorbiditäten zu Baseline: Neuronale Entwicklungsstörung	Komorbiditäten zu Baseline: Bluthochdruck	Komorbiditäten zu Baseline: Chronische Lungenerkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Chronische Nierenerkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Diabetes mellitus	Komorbiditäten zu Baseline: HIV-Infektion	Komorbiditäten zu Baseline: Immunsuppressive Erkrankung oder immunsuppressive Therapie	Komorbiditäten zu Baseline: Kardiovaskuläre Erkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Krebserkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Medizintechnologische Abhängigkeit	Komorbiditäten zu Baseline: Rauchen	Komorbiditäten zu Baseline: Sichelzellenanämie
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Heißes oder fiebriges Gefühl (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	NA	NA	0,327	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0,086	NA
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Kopfschmerzen (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	NA	NA	0,429	NA	NA	0,982	NA	NA	NA	NA	NA	0,434	NA
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Übelkeit (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	NA	NA	0,540	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

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

Endpunkt	Anzahl der Komorbiditäten zu Baseline	Komorbiditäten zu Baseline: Neuronale Entwicklungsstörung	Komorbiditäten zu Baseline: Bluthochdruck	Komorbiditäten zu Baseline: Chronische Lungenerkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Chronische Nierenerkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Diabetes mellitus	Komorbiditäten zu Baseline: HIV-Infektion	Komorbiditäten zu Baseline: Immunsuppressive Erkrankung oder immunsuppressive Therapie	Komorbiditäten zu Baseline: Kardiovaskuläre Erkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Krebserkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Medizintechnologische Abhängigkeit	Komorbiditäten zu Baseline: Rauchen	Komorbiditäten zu Baseline: Sichelzellenanämie
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Verstopfte oder laufende Nase (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	NA	NA	0,364	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0,981	NA
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Halsschmerzen (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	NA	NA	0,701	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0,947	NA
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Erbrechen (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

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

Endpunkt	Anzahl der Komorbiditäten zu Baseline	Komorbiditäten zu Baseline: Neuronale Entwicklungsstörung	Komorbiditäten zu Baseline: Bluthochdruck	Komorbiditäten zu Baseline: Chronische Lungenerkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Chronische Nierenerkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Diabetes mellitus	Komorbiditäten zu Baseline: HIV-Infektion	Komorbiditäten zu Baseline: Immunsuppressive Erkrankung oder immunsuppressive Therapie	Komorbiditäten zu Baseline: Kardiovaskuläre Erkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Krebserkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Medizintechnologische Abhängigkeit	Komorbiditäten zu Baseline: Rauchen	Komorbiditäten zu Baseline: Sichelzellenanämie
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Fatigue (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	NA	NA	0,906	0,984	NA	0,880	NA	NA	0,136	NA	NA	0,531	NA
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Verlust des Geruchssinnes (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	NA	NA	0,845	0,989	NA	0,471	NA	NA	0,974	NA	NA	0,799	NA
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Verlust des Geschmackssinnes (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	NA	NA	0,413	0,541	NA	0,303	NA	NA	NA	NA	NA	0,072	NA
Auftreten schwere Symptome													
Auftreten schwerer Symptome	0,690 ^a	NA	0,455	0,600	0,917	0,669	NA	0,997	0,191	0,461	NA	0,969	NA

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

Endpunkt	Anzahl der Komorbiditäten zu Baseline	Komorbiditäten zu Baseline: Neuronale Entwicklungsstörung	Komorbiditäten zu Baseline: Bluthochdruck	Komorbiditäten zu Baseline: Chronische Lungenerkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Chronische Nierenerkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Diabetes mellitus	Komorbiditäten zu Baseline: HIV-Infektion	Komorbiditäten zu Baseline: Immunsuppressive Erkrankung oder immunsuppressive Therapie	Komorbiditäten zu Baseline: Kardiovaskuläre Erkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Krebserkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Medizintechnologische Abhängigkeit	Komorbiditäten zu Baseline: Rauchen	Komorbiditäten zu Baseline: Sichelzellenanämie
Verschlechterung des Status in einem oder mehreren Symptom(en)													
Verschlechterung des Status in einem oder mehreren Symptom(en)	0,950	NA	0,583	0,879	0,280	0,160	NA	0,206 ^a	0,262	0,198 ^a	NA	0,463	NA
Verschlechterung der Symptome: Myalgie	0,048	NA	0,131	0,901	0,263	0,517	NA	0,523	0,026	0,679	NA	0,043	NA
Verschlechterung der Symptome: Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden	0,841	NA	0,918	0,575	0,592	0,874	NA	0,652	0,639	0,360	NA	0,630	NA
Verschlechterung der Symptome: Schüttelfrost	0,043	NA	0,359	0,099	0,205	0,081	NA	0,350	0,740	0,136	NA	0,229	NA
Verschlechterung der Symptome: Husten	0,294	NA	0,071	0,350	0,053	0,689	NA	0,041	0,311	NA	NA	0,955	NA
Verschlechterung der Symptome: Diarrhö	0,387	NA	0,012	0,452	0,424	0,007	NA	0,699	0,756	0,831	NA	0,028	NA
Verschlechterung der Symptome: Heißes oder fiebriges Gefühl	0,256	NA	0,986	0,049	0,601	0,430	NA	0,093	0,243	0,592	NA	0,332	NA

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

Endpunkt	Anzahl der Komorbiditäten zu Baseline	Komorbiditäten zu Baseline: Neuronale Entwicklungsstörung	Komorbiditäten zu Baseline: Bluthochdruck	Komorbiditäten zu Baseline: Chronische Lungenerkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Chronische Nierenerkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Diabetes mellitus	Komorbiditäten zu Baseline: HIV-Infektion	Komorbiditäten zu Baseline: Immunsuppressive Erkrankung oder immunsuppressive Therapie	Komorbiditäten zu Baseline: Kardiovaskuläre Erkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Krebserkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Medizintechnologische Abhängigkeit	Komorbiditäten zu Baseline: Rauchen	Komorbiditäten zu Baseline: Sichelzellenanämie
Verschlechterung der Symptome: Kopfschmerzen	0,231	NA	0,527	0,014	0,071	0,219	NA	0,352	0,239	0,004	NA	0,258	NA
Verschlechterung der Symptome: Übelkeit	0,682 ^a	NA	0,412	0,818	0,086	0,633	NA	0,721	0,866	0,134	NA	0,155	NA
Verschlechterung der Symptome: Verstopfte oder laufende Nase	0,900	NA	0,251	0,997	0,341	0,702	NA	0,558 ^a	0,195	0,174	NA	0,242	NA
Verschlechterung der Symptome: Halsschmerzen	0,310	NA	0,203	0,352	0,267	0,380	NA	0,253	0,215	0,152	NA	0,905	NA
Verschlechterung der Symptome: Erbrechen	0,920	NA	0,058	0,495	0,231	0,476	NA	0,375 ^a	0,067	0,331	NA	0,123	NA
Verschlechterung der Symptome: Fatigue	0,270 ^a	NA	0,691	0,174	0,602	0,519	NA	0,295	0,287	0,020	NA	0,598	NA
Verschlechterung der Symptome: Verlust des Geruchssinnes	0,762	NA	0,386	0,315	0,401	0,061	NA	0,181	0,981	0,400 ^a	NA	0,663	NA
Verschlechterung der Symptome: Verlust des Geschmackssinnes	0,732	NA	0,766	0,959	0,846	0,018	NA	0,189	0,656	0,418 ^a	NA	0,608	NA

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

Endpunkt	Anzahl der Komorbiditäten zu Baseline	Komorbiditäten zu Baseline: Neuronale Entwicklungsstörung	Komorbiditäten zu Baseline: Bluthochdruck	Komorbiditäten zu Baseline: Chronische Lungenerkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Chronische Nierenerkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Diabetes mellitus	Komorbiditäten zu Baseline: HIV-Infektion	Komorbiditäten zu Baseline: Immunsuppressive Erkrankung oder immunsuppressive Therapie	Komorbiditäten zu Baseline: Kardiovaskuläre Erkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Krebserkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Medizintechnologische Abhängigkeit	Komorbiditäten zu Baseline: Rauchen	Komorbiditäten zu Baseline: Sichelzellenanämie
Global Impression Questions (Symptomatik)													
Rückkehr zum gewohnten Gesundheitszustand													
Verbesserung um 1 Punkt ausgehend von der Erhebung zu Studienbeginn	0,501	NA	0,634	0,127	0,182	0,437	NA	0,762	0,890	0,941	NA	0,411	NA
COVID-19-bedingte Symptome													
Verbesserung um 1 Punkt ausgehend von Studienbeginn	0,222	NA	0,608	0,588	0,205	0,454	NA	0,974	0,726	0,386	NA	0,563	NA
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)													
Verbesserung um ≥ 15 Punkte	0,747 ^a	NA	0,839 ^a	0,122 ^a	NA	0,838 ^a	NA	NA	NA	NA	NA	0,308 ^a	NA
Lebensqualität													
WPAI-COVID-19													
Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten													
Verbesserung um ≥ 15 Punkte	0,738 ^a	NA	0,849 ^a	0,456 ^a	NA	0,081 ^a	NA	NA	0,669 ^a	NA	NA	0,572 ^a	NA

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

Endpunkt	Anzahl der Komorbiditäten zu Baseline	Komorbiditäten zu Baseline: Neuronale Entwicklungsstörung	Komorbiditäten zu Baseline: Bluthochdruck	Komorbiditäten zu Baseline: Chronische Lungenerkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Chronische Nierenerkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Diabetes mellitus	Komorbiditäten zu Baseline: HIV-Infektion	Komorbiditäten zu Baseline: Immunsuppressive Erkrankung oder immunsuppressive Therapie	Komorbiditäten zu Baseline: Kardiovaskuläre Erkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Krebserkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Medizintechnologische Abhängigkeit	Komorbiditäten zu Baseline: Rauchen	Komorbiditäten zu Baseline: Sichelzellenanämie
Global Impression Questions (Lebensqualität)													
Rückkehr zu üblichen Aktivitäten													
Verbesserung um 1 Punkt ausgehend von der Erhebung zu Studienbeginn	0,458 ^a	NA	0,523	0,861	0,338	0,201	NA	0,777	0,724	0,891	NA	0,288	NA
Quelle: Zusatzanalysen für die Studie EPIC-HR [49] a: Falls aufgrund einer zu geringen Ereigniszahl in den Subgruppen der Interaktionstest nicht berechenbar war, wurde der Interaktionstest auf Basis der nicht adjustierten Analyse berechnet. COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; EQ-5D VAS: Euro Quality of Life 5 Dimensions – visuelle Analogskala; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; mAb: Monoklonaler Antikörper; mITT: Modified Intention-to-Treat; NA: Nicht zutreffend; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire													

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

Tabelle 4-78: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt (Studie EPIC-HR – [RKI-mITT2-Population])
(Tabelle 3 von 4)

Endpunkt	Abstammung	Alterskategorie I	Anzahl der Tage vom Auftreten der Symptome bis zum Zeitpunkt der ersten Dosisgabe	BMI-Kategorien	Geschlecht	Region	Serologiestatus zu Baseline	Therapeutische COVID-19 mAb Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung	Viruslast zu Baseline 1	Viruslast zu Baseline 2
Gesamtraten UE										
UE jeglichen DAIDS-Grades	0,086	0,192	0,434	0,871	0,558	0,272	0,001	0,882	0,030	0,121
SUE	0,802	0,384	0,454	0,921	0,619	0,630	0,522	0,820	0,212	0,183
Schwere UE (DAIDS-Grad ≥ 3)	0,632	0,139	0,548	0,368	0,054	0,910	0,070	0,145	0,061	0,458
UE, die temporär zum Therapieabbruch oder zu einer Reduzierung der Dosierung führten	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
UE, die zum Therapieabbruch führten	0,970	0,567	0,508	0,079	0,155	0,969	0,223	0,896	0,086	0,972
UE, die zum Tod führten	1,000	NA	NA	NA	NA	NA	1,000	0,998	0,998	NA
UE von besonderem Interesse										
UESI im Zusammenhang mit Arryhtmie	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
UESI im Zusammenhang mit Herzrhythmusstörungen	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Schwere UESI (DAIDS-Grad ≥ 3) im Zusammenhang mit Arryhtmie	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Schwere UESI (DAIDS-Grad ≥ 3) im Zusammenhang mit Herzrhythmusstörungen	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

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

Endpunkt		Abstammung	Alterskategorie I	Anzahl der Tage vom Auftreten der Symptome bis zum Zeitpunkt der ersten Dosisgabe	BMI-Kategorien	Geschlecht	Region	Serologiestatus zu Baseline	Therapeutische COVID-19 mAb Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung	Viruslast zu Baseline 1	Viruslast zu Baseline 2
Schwerwiegende UESI im Zusammenhang mit Arrhythmie		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Schwerwiegende UESI im Zusammenhang mit Herzrhythmusstörungen		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
UE nach SOC und PT (jeglicher DAIDS-Grad)											
Erkrankungen des Nervensystems	Dysgeusie	1,000	0,114	0,892	0,986	0,563	0,892	0,964	0,163	0,283	0,790
Erkrankungen des Nervensystems	Gesamt	0,832	0,659	0,736	0,326	0,564	0,402	0,797	0,101	0,741	0,741
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	COVID-19	1,000	0,990	NA	0,603	0,490	NA	0,088	0,988	0,464	0,992
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	COVID-19-Pneumonie	0,972	0,179	0,785	0,990	0,680	0,998	0,779	0,985	0,988	0,563
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gesamt	0,314	0,115	0,516	0,348	0,562	0,503	0,098	0,287	0,857	0,705
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pneumonie	0,694	NA	0,992	NA	0,991	NA	1,000	1,000	0,993	0,992

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

Endpunkt		Abstammung	Alterskategorie I	Anzahl der Tage vom Auftreten der Symptome bis zum Zeitpunkt der ersten Dosisgabe	BMI-Kategorien	Geschlecht	Region	Serologiestatus zu Baseline	Therapeutische COVID-19 mAb Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung	Viruslast zu Baseline 1	Viruslast zu Baseline 2
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gesamt	1,000	0,992	0,990	NA	0,990	NA	0,991	0,992	0,999	0,989
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	COVID-19-Pneumonie	0,940	0,340	0,987	0,909	0,999	1,000	0,963	0,987	0,991	0,710
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gesamt	0,725	0,389	0,739	0,590	0,445	0,609	0,455	0,226	0,607	0,712
SUE nach SOC und PT											
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	COVID-19-Pneumonie	0,882	0,211	0,916	0,835	0,964	0,878	0,813	0,986	0,989	0,738
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gesamt	0,636	0,272	0,505	0,893	0,565	0,538	0,597	0,274	0,697	0,217

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

Endpunkt	Abstammung	Alterskategorie I	Anzahl der Tage vom Auftreten der Symptome bis zum Zeitpunkt der ersten Dosisgabe	BMI-Kategorien	Geschlecht	Region	Serologiestatus zu Baseline	Therapeutische COVID-19 mAb Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung	Viruslast zu Baseline 1	Viruslast zu Baseline 2
<p>Quelle: Zusatzanalysen für die Studie EPIC-HR [49]</p> <p>Im Rahmen der Analysen zur Verträglichkeit werden die Ergebnisse der nicht adjustierten Analyse dargestellt.</p> <p>Da die Patienten der RKI-Safety-Population den Patienten der RKI-mITT2-Population entsprachen, wird im Folgenden auch bei den Sicherheitsendpunkten von der RKI-mITT2-Population gesprochen.</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; DAIDS: Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events; mAb: Monoklonaler Antikörper; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mITT: modified Intention-to-Treat; NA: Nicht zutreffend; RKI: Robert Koch Institut; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Spezifische unerwünschte Ereignisse</p>										

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

Tabelle 4-79: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt (Studie EPIC-HR- [RKI-mITT2-Population])
(Tabelle 4 von 4)

Endpunkt	Anzahl der Komorbiditäten zu Baseline	Komorbiditäten zu Baseline: Neuronale Entwicklungsstörung	Komorbiditäten zu Baseline: Bluthochdruck	Komorbiditäten zu Baseline: Chronische Lungenerkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Chronische Nierenerkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Diabetes mellitus	Komorbiditäten zu Baseline: HIV-Infektion	Komorbiditäten zu Baseline: Immunsuppressive Erkrankung oder immunsuppressive Therapie	Komorbiditäten zu Baseline: Kardiovaskuläre Erkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Krebserkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Medizintechnologische Abhängigkeit	Komorbiditäten zu Baseline: Rauchen	Komorbiditäten zu Baseline: Sichelzellenanämie
Gesamtraten UE													
UE jeglichen DAIDS-Grades	0,874	NA	0,575	0,461	0,697	0,424	NA	0,428	0,251	0,387	NA	0,369	NA
SUE	0,331	NA	0,403	0,978	0,983	0,034	NA	0,999	0,915	0,999	NA	0,225	NA
Schwere UE (DAIDS-Grad ≥ 3)	0,766	NA	0,700	0,624	0,976	0,220	NA	0,971	0,185	0,999	NA	0,114	NA
UE, die temporär zum Therapieabbruch oder zu einer Reduzierung der Dosierung führten	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
UE, die zum Therapieabbruch führten	0,947	NA	0,292	0,982	0,985	0,857	NA	1,000	0,192	0,983	NA	0,756	NA
UE, die zum Tod führten	NA	NA	0,999	0,999	1,000	NA	NA	1,000	1,000	1,000	NA	1,000	NA
UE von besonderem Interesse													
UESI im Zusammenhang mit Arrhythmie	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
UESI im Zusammenhang mit Herzrhythmusstörungen	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

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

Endpunkt		Anzahl der Komorbiditäten zu Baseline	Komorbiditäten zu Baseline: Neuronale Entwicklungsstörung	Komorbiditäten zu Baseline: Bluthochdruck	Komorbiditäten zu Baseline: Chronische Lungenerkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Chronische Nierenerkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Diabetes mellitus	Komorbiditäten zu Baseline: HIV-Infektion	Komorbiditäten zu Baseline: Immunsuppressive Erkrankung oder immunsuppressive Therapie	Komorbiditäten zu Baseline: Kardiovaskuläre Erkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Krebserkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Medizintechnologische Abhängigkeit	Komorbiditäten zu Baseline: Rauchen	Komorbiditäten zu Baseline: Sichelzellenanämie
Schwere UESI (DAIDS-Grad ≥ 3) im Zusammenhang mit Arrythmie		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Schwere UESI (DAIDS-Grad ≥ 3) im Zusammenhang mit Herzrhythmusstörungen		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Schwerwiegende UESI im Zusammenhang mit Arrythmie		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Schwerwiegende UESI im Zusammenhang mit Herzrhythmusstörungen		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
UE nach SOC und PT (jeglicher DAIDS-Grad)														
Erkrankungen des Nervensystems	Dysgeusie	0,630	NA	0,982	0,017	0,987	0,170	NA	0,999	0,984	0,987	NA	0,983	NA
Erkrankungen des Nervensystems	Gesamt	0,875	NA	0,332	0,105	0,981	0,416	NA	0,980	0,978	0,982	NA	0,729	NA
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	COVID-19	1,000	NA	0,987	1,000	1,000	0,988	NA	1,000	0,992	1,000	NA	0,639	NA

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

Endpunkt		Anzahl der Komorbiditäten zu Baseline	Komorbiditäten zu Baseline: Neuronale Entwicklungsstörung	Komorbiditäten zu Baseline: Bluthochdruck	Komorbiditäten zu Baseline: Chronische Lungenerkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Chronische Nierenerkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Diabetes mellitus	Komorbiditäten zu Baseline: HIV-Infektion	Komorbiditäten zu Baseline: Immunsuppressive Erkrankung oder immunsuppressive Therapie	Komorbiditäten zu Baseline: Kardiovaskuläre Erkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Krebserkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Medizintechnologische Abhängigkeit	Komorbiditäten zu Baseline: Rauchen	Komorbiditäten zu Baseline: Sichelzellenanämie
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	COVID-19-Pneumonie	0,526	NA	0,432	0,984	0,999	0,070	NA	0,999	0,987	0,999	NA	0,219	NA
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gesamt	0,748	NA	0,061	0,260	0,974	0,317	NA	0,981	0,979	0,999	NA	0,196	NA
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pneumonie	NA	NA	NA	1,000	1,000	0,194	NA	1,000	0,993	1,000	NA	0,992	NA
Schwere UE nach SOC und PT (DAIDS Grad ≥ 3)														
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gesamt	1,000	NA	0,989	0,991	0,999	0,990	NA	0,999	0,993	0,999	NA	0,992	NA
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	COVID-19-Pneumonie	0,867	NA	0,399	0,986	0,999	0,490	NA	0,999	0,989	0,999	NA	0,362	NA
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gesamt	0,463	NA	0,379	0,386	0,999	0,031	NA	0,999	0,980	0,999	NA	0,748	NA

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

Endpunkt		Anzahl der Komorbiditäten zu Baseline	Komorbiditäten zu Baseline: Neuronale Entwicklungsstörung	Komorbiditäten zu Baseline: Bluthochdruck	Komorbiditäten zu Baseline: Chronische Lungenerkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Chronische Nierenerkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Diabetes mellitus	Komorbiditäten zu Baseline: HIV-Infektion	Komorbiditäten zu Baseline: Immunsuppressive Erkrankung oder immunsuppressive Therapie	Komorbiditäten zu Baseline: Kardiovaskuläre Erkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Krebserkrankung	Komorbiditäten zu Baseline: Medizintechnologische Abhängigkeit	Komorbiditäten zu Baseline: Rauchen	Komorbiditäten zu Baseline: Sichelzellenanämie	
SUE nach SOC und PT															
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	COVID-19-Pneumonie	0,481	NA	0,162	0,985	0,999	0,063	NA	0,999	0,988	0,999	NA	0,140	NA	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gesamt	0,682	NA	0,055	0,982	0,999	0,136	NA	0,999	0,985	0,999	NA	0,082	NA	
<p>Quelle: Zusatzanalysen für die Studie EPIC-HR [49]</p> <p>Im Rahmen der Analysen zur Verträglichkeit werden die Ergebnisse der nicht adjustierten Analyse dargestellt.</p> <p>Da die Patienten der RKI-Safety-Population den Patienten der RKI-mITT2-Population entsprechen, wird im Folgenden auch bei den Sicherheitsendpunkten von der RKI-mITT2-Population gesprochen.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; DAIDS: Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mITT: modified Intention-to-Treat; NA: Nicht zutreffend; PT: Preferred Term nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Spezifische unerwünschte Ereignisse</p>															

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

4.3.1.3.2.1 Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigten sich hinsichtlich der Subgruppenanalysen weder zur Gesamtmortalität zu Tag 28 noch zur Gesamtmortalität zu Woche 24 statistisch signifikante Interaktionstests.

4.3.1.3.2.2 COVID-19-bedingte Aufenthalte in medizinischen Einrichtungen

Für den Endpunkt COVID-19-bedingte Aufenthalte in medizinischen Einrichtungen zeigten sich hinsichtlich der Subgruppenanalysen zu COVID-19-bedingten Hospitalisierungen keine statistisch signifikanten Interaktionstests.

4.3.1.3.2.3 Krankheitsbedingte Symptome**Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome**

Tabelle 4-80: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome 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]	
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Myalgie (Tage)					
Viruslast zu Baseline 1 – Interaktions-p-Wert: 0,038					
< 10 ⁴ Kopien/mL	231/273 (84,6)	7,00 [6,00; 8,00]	226/273 (82,8)	7,00 [6,00; 8,00]	1,14 [0,95; 1,37] 0,167
≥ 10 ⁴ Kopien/mL	392/461 (85,0)	5,00 [5,00; 6,00]	352/464 (75,9)	8,00 [7,00; 9,00]	1,41 [1,22; 1,63] < 0,001
Viruslast zu Baseline 2 – Interaktions-p-Wert: 0,005					
< 10 ⁷ Kopien/mL	434/525 (82,7)	7,00 [6,00; 7,00]	441/555 (79,5)	8,00 [7,00; 8,00]	1,18 [1,03; 1,35] 0,014
≥ 10 ⁷ Kopien/mL	189/209 (90,4)	4,00 [4,00; 5,00]	137/182 (75,3)	7,00 [6,00; 10,00]	1,67 [1,33; 2,10] < 0,001
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden (Tage)					
Viruslast zu Baseline 2 – Interaktions-p-Wert: 0,011					
< 10 ⁷ Kopien/mL	255/310 (82,3)	7,00 [5,00; 7,00]	239/319 (74,9)	8,00 [7,00; 9,00]	1,29 [1,08; 1,55] 0,005
≥ 10 ⁷ Kopien/mL	87/99 (87,9)	4,00 [3,00; 6,00]	70/102 (68,6)	12,00 [9,00; 16,00]	2,08 [1,48; 2,91] < 0,001
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Schüttelfrost (Tage)					
Viruslast zu Baseline 1 – Interaktions-p-Wert: 0,008					
< 10 ⁴ Kopien/mL	148/175 (84,6)	4,00 [3,00; 5,00]	161/186 (86,6)	3,00 [3,00; 4,00]	1,00 [0,80; 1,26] 0,970
≥ 10 ⁴ Kopien/mL	343/387 (88,6)	3,00 [NA; NA]	284/357 (79,6)	5,00 [4,00; 6,00]	1,41 [1,21; 1,66] < 0,001
Viruslast zu Baseline 2 – Interaktions-p-Wert: 0,022					
< 10 ⁷ Kopien/mL	317/376 (84,3)	4,00 [3,00; 4,00]	336/406 (82,8)	4,00 [3,00; 5,00]	1,14 [0,98; 1,33] 0,100

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

Ausprägung	Nirmatrelvir/ Ritonavir		Placebo		HR [95%-KI] p-Wert
	n/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	
≥ 10 ⁷ Kopien/mL	174/186 (93,5)	3,00 [NA; NA]	109/137 (79,6)	5,00 [4,00; 6,00]	1,56 [1,22; 2,01] < 0,001
Serologiestatus zu Baseline – Interaktions-p-Wert: 0,032					
Positiv	225/262 (85,9)	3,00 [3,00; 4,00]	221/257 (86,0)	4,00 [3,00; 4,00]	1,10 [0,91; 1,33] 0,311
Negativ	275/308 (89,3)	3,00 [NA; NA]	228/293 (77,8)	5,00 [4,00; 6,00]	1,46 [1,22; 1,75] < 0,001
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Husten (Tage)					
Vorhandensein von Komorbiditäten zu Baseline: Immunsuppressive Erkrankung oder immunsuppressive Therapie – Interaktions-p-Wert: 0,003					
Ja	5/6 (83,3)	9,50 [3,00; NA]	6/6 (100,0)	3,00 [2,00; 11,00]	0,04 [0,00; 0,97] 0,048
Nein	631/759 (83,1)	8,00 [7,00; 9,00]	596/792 (75,3)	10,00 [9,00; 11,00]	1,28 [1,14; 1,43] < 0,001
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Diarrhö (Tage)					
BMI-Kategorien – Interaktions-p-Wert: 0,029					
< 25	48/55 (87,3)	3,00 [2,00; 4,00]	24/29 (82,8)	4,00 [2,00; 10,00]	1,39 [0,81; 2,38] 0,226
25-< 30	63/82 (76,8)	6,00 [4,00; 7,00]	76/90 (84,4)	3,00 [3,00; 4,00]	0,74 [0,52; 1,05] 0,092
≥ 30	105/117 (89,7)	6,00 [4,00; 6,00]	99/123 (80,5)	6,00 [4,00; 7,00]	1,31 [0,98; 1,75] 0,067
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Heißes oder fiebriges Gefühl (Tage)					
Viruslast zu Baseline 1 – Interaktions-p-Wert: 0,018					
< 10 ⁴ Kopien/mL	149/170 (87,6)	3,00 [3,00; 4,00]	158/181 (87,3)	4,00 [3,00; 4,00]	1,08 [0,86; 1,35] 0,526
≥ 10 ⁴ Kopien/mL	353/395 (89,4)	3,00 [NA; NA]	308/395 (78,0)	5,00 [4,00; 6,00]	1,47 [1,25; 1,71] < 0,001

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

Ausprägung	Nirmatrelvir/ Ritonavir		Placebo		HR [95%-KI] p-Wert
	n/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	
Viruslast zu Baseline 2 – Interaktions-p-Wert: 0,003					
< 10 ⁷ Kopien/mL	323/373 (86,6)	4,00 [3,00; 4,00]	343/415 (82,7)	4,00 [4,00; 5,00]	1,17 [1,00; 1,36] 0,047
≥ 10 ⁷ Kopien/mL	179/192 (93,2)	3,00 [NA; NA]	123/161 (76,4)	6,00 [4,00; 7,00]	1,75 [1,37; 2,22] < 0,001
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Kopfschmerzen (Tage)					
Therapeutische COVID-19 mAb-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung – Interaktions-p-Wert: 0,016					
Ja	35/45 (77,8)	8,00 [5,00; 14,00]	41/47 (87,2)	7,00 [4,00; 9,00]	0,72 [0,45; 1,15] 0,168
Nein	559/646 (86,5)	5,00 [4,00; 6,00]	512/646 (79,3)	7,00 [6,00; 8,00]	1,30 [1,15; 1,47] < 0,001
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Verstopfte oder laufende Nase (Tage)					
Viruslast zu Baseline 2 – Interaktions-p-Wert: 0,027					
< 10 ⁷ Kopien/mL	390/457 (85,3)	6,00 [5,00; 7,00]	371/464 (80,0)	7,00 [6,00; 8,00]	1,21 [1,05; 1,40] 0,009
≥ 10 ⁷ Kopien/mL	168/183 (91,8)	6,00 [5,00; 7,00]	129/171 (75,4)	8,00 [7,00; 11,00]	1,75 [1,37; 2,22] < 0,001
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Erbrechen (Tage)					
BMI-Kategorien – Interaktions-p-Wert: 0,043					
< 25	24/28 (85,7)	2,00 [2,00; 5,00]	14/17 (82,4)	5,00 [2,00; 13,00]	1,74 [0,79; 3,79] 0,166
25-< 30	30/41 (73,2)	4,00 [2,00; 9,00]	45/52 (86,5)	2,00 [2,00; 4,00]	0,71 [0,43; 1,17] 0,180
≥ 30	45/50 (90,0)	3,00 [2,00; 4,00]	39/52 (75,0)	4,00 [2,00; 8,00]	1,59 [0,99; 2,55] 0,057
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Fatigue (Tage)					
Viruslast zu Baseline 2 – Interaktions-p-Wert: 0,022					
< 10 ⁷ Kopien/mL	457/561 (81,5)	8,00 [7,00; 9,00]	480/616 (77,9)	9,00 [8,00; 10,00]	1,20 [1,05; 1,36] 0,006

Ausprägung	Nirmatrelvir/ Ritonavir		Placebo		HR [95%-KI] p-Wert
	n/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	
≥ 10 ⁷ Kopien/mL	193/228 (84,6)	8,00 [7,00; 9,00]	135/197 (68,5)	12,00 [9,00; 15,00]	1,58 [1,26; 1,99] < 0,001
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Verlust des Geruchssinnes (Tage)					
Vorhandensein von Komorbiditäten zu Baseline: Chronische Lungenerkrankung – Interaktions-p-Wert: 0,039					
Ja	35/43 (81,4)	9,00 [7,00; 13,00]	11/24 (45,8)	NA [12,00; NA]	2,43 [1,06; 5,59] 0,037
Nein	335/468 (71,6)	10,00 [9,00; 11,00]	329/515 (63,9)	13,00 [12,00; 15,00]	1,26 [1,08; 1,47] 0,004
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Verlust des Geschmackssinnes (Tage)					
Vorhandensein von Komorbiditäten zu Baseline: Immunsuppressive Erkrankung oder immunsuppressive Therapie – Interaktions-p-Wert: 0,016					
Ja	4/4 (100,0)	16,00 [2,00; 21,00]	6/6 (100,0)	5,50 [2,00; 12,00]	NA [0,00; NA] 0,999
Nein	363/488 (74,4)	10,00 [9,00; 11,00]	326/511 (63,8)	14,00 [13,00; 16,00]	1,42 [1,22; 1,65] < 0,001
Quelle: Zusatzanalysen für die Studie EPIC-HR [49]					
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 Ereignis wurden bis zu Tag 28 oder bis zum letzten bekannten Lebenstag zensiert.					
BMI: Body Mass Index; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; HR: Hazard Ratio;					
KI: Konfidenzintervall; mAb: Monoklonaler Antikörper; mITT: modified Intention-to-Treat; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: Nicht zutreffend; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko					

Für die Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Myalgie ergaben sich potenzielle Effektmodifikationen für die Subgruppenmerkmale Viruslast zu Baseline 1 (p = 0,038) und Viruslast zu Baseline 2 (p = 0,005).

Für die Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden ergab sich eine potenzielle Effektmodifikationen für das Subgruppenmerkmal Viruslast zu Baseline 2 (p = 0,011).

Für die Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Schüttelfrost ergaben sich potenzielle Effektmodifikationen für die Subgruppenmerkmale Viruslast zu Baseline 1 ($p = 0,008$), Viruslast zu Baseline 2 ($p = 0,022$) und Serologiestatus zu Baseline ($p = 0,032$).

Für die Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Husten ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Vorhandensein von Komorbiditäten zu Baseline: Immunsuppressive Erkrankung oder immunsuppressive Therapie ($p = 0,003$).

Für die Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Diarrhö ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal BMI-Kategorien ($p = 0,029$).

Für die Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Heißes oder fiebriges Gefühl ergaben sich potenzielle Effektmodifikationen für die Subgruppenmerkmale Viruslast zu Baseline 1 ($p = 0,018$) und Viruslast zu Baseline 2 ($p = 0,003$).

Für die Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Kopfschmerzen ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal therapeutische COVID-19 mAb-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung ($p = 0,016$).

Für die Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – verstopfte oder laufende Nase ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Viruslast zu Baseline 2 ($p = 0,027$).

Für die Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Erbrechen ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal BMI-Kategorien ($p = 0,043$).

Für die Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Fatigue ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Viruslast zu Baseline 2 ($p = 0,022$).

Für die Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Verlust des Geruchssinnes ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Vorhandensein von Komorbiditäten zu Baseline: Chronische Lungenerkrankung ($p = 0,039$).

Für die Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Verlust des Geschmackssinnes ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Vorhandensein von Komorbiditäten zu Baseline: Immunsuppressive Erkrankung oder immunsuppressive Therapie ($p = 0,016$).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Plots finden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-81: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) 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]	
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)					
BMI-Kategorien – Interaktions-p-Wert: 0,003					
< 25	61/76 (80,3)	6,00 [4,00; 8,00]	52/71 (73,2)	8,00 [6,00; 13,00]	1,67 [1,12; 2,49] 0,011
25-< 30	89/118 (75,4)	8,00 [7,00; 11,00]	96/123 (78,0)	7,00 [5,00; 9,00]	0,87 [0,65; 1,18] 0,371
≥ 30	156/198 (78,8)	8,00 [6,00; 10,00]	122/183 (66,7)	13,00 [10,00; 15,00]	1,49 [1,16; 1,90] 0,002
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Schüttelfrost (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)					
BMI-Kategorien – Interaktions-p-Wert: 0,027					
< 25	7/10 (70,0)	3,00 [2,00; 6,00]	2/4 (50,0)	NA [7,00; NA]	87,44 [2,69; 2847,00] 0,012
25-< 30	8/9 (88,9)	3,00 [2,00; 25,00]	11/12 (91,7)	3,00 [2,00; 6,00]	0,36 [0,11; 1,17] 0,090
≥ 30	27/28 (96,4)	3,00 [2,00; 3,00]	16/21 (76,2)	3,00 [2,00; 9,00]	1,48 [0,73; 2,98] 0,276
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Husten (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)					
BMI-Kategorien – Interaktions-p-Wert: 0,013					
< 25	4/7 (57,1)	5,00 [3,00; NA]	3/5 (60,0)	19,00 [3,00; NA]	NA [0,00; NA] 0,998
25-< 30	8/11 (72,7)	7,00 [3,00; 25,00]	18/22 (81,8)	7,00 [4,00; 14,00]	0,79 [0,31; 2,00] 0,614
≥ 30	28/30 (93,3)	5,50 [3,00; 8,00]	10/21 (47,6)	NA [13,00; NA]	4,79 [2,04; 11,27] < 0,001

Ausprägung	Nirmatrelvir/ Ritonavir		Placebo		HR [95%-KI] p-Wert
	n/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	
Vorhandensein von Komorbiditäten zu Baseline: Rauchen – Interaktions-p-Wert: 0,040					
Ja	16/19 (84,2)	6,00 [4,00; 10,00]	13/17 (76,5)	15,00 [3,00; 18,00]	1,39 [0,50; 3,84] 0,531
Nein	23/28 (82,1)	5,50 [3,00; 10,00]	18/31 (58,1)	19,00 [8,00; NA]	2,87 [1,45; 5,65] 0,002
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Heißes oder fiebriges Gefühl (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)					
Serologiestatus zu Baseline – Interaktions-p-Wert: 0,027					
Positiv	15/16 (93,8)	3,50 [2,00; 5,00]	12/13 (92,3)	3,00 [2,00; 7,00]	0,80 [0,34; 1,85] 0,601
Negativ	25/28 (89,3)	3,00 [2,00; 3,00]	19/28 (67,9)	6,00 [3,00; 21,00]	2,52 [1,32; 4,82] 0,005
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Verstopfte oder laufende Nase (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)					
Viruslast zu Baseline 1 – Interaktions-p-Wert: 0,031					
< 10 ⁴ Kopien/mL	3/5 (60,0)	16,00 [3,00; NA]	5/5 (100,0)	3,00 [2,00; 6,00]	0,17 [0,01; 1,94] 0,154
≥ 10 ⁴ Kopien/mL	19/22 (86,4)	4,50 [2,00; 11,00]	23/26 (88,5)	10,00 [7,00; 16,00]	1,12 [0,56; 2,22] 0,755
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Fatigue (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)					
Therapeutische COVID-19 mAb-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung – Interaktions-p-Wert: 0,019					
Ja	4/5 (80,0)	3,00 [2,00; 4,00]	8/12 (66,7)	9,00 [4,00; NA]	37,19 [2,29; 603,22] 0,011
Nein	70/91 (76,9)	8,00 [5,00; 11,00]	56/81 (69,1)	12,00 [9,00; 16,00]	1,31 [0,91; 1,91] 0,151
Viruslast zu Baseline 1 – Interaktions-p-Wert: 0,035					
< 10 ⁴ Kopien/mL	19/27 (70,4)	11,00 [4,00; 14,00]	15/19 (78,9)	6,00 [4,00; 15,00]	0,88 [0,40; 1,94] 0,759
≥ 10 ⁴ Kopien/mL	54/68 (79,4)	6,50 [4,00; 10,00]	48/72 (66,7)	13,00 [9,00; 18,00]	1,71 [1,11; 2,62] 0,014

Ausprägung	Nirmatrelvir/ Ritonavir		Placebo		HR [95%-KI] p-Wert
	n/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	
Quelle: Zusatzanalysen für die Studie EPIC-HR [49]					
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 Ereignis wurden bis zu Tag 28 oder bis zum letzten bekannten Lebenstag zensiert.					
BMI: Body Mass Index; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; HR: Hazard Ratio;					
KI: Konfidenzintervall; mAb: Monoklonaler Antikörper; mITT: modified Intention-to-Treat; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: Nicht zutreffend; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko					

Für die Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal BMI-Kategorien ($p = 0,003$).

Für die Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Schüttelfrost (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal BMI-Kategorien ($p = 0,027$).

Für die Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Husten (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) ergaben sich potenzielle Effektmodifikationen für die Subgruppenmerkmale BMI-Kategorie ($p = 0,013$) und Vorhandensein von Komorbiditäten zu Baseline: Rauchen ($p = 0,040$).

Für die Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – heißes oder fiebriges Gefühl (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Serologiestatus zu Baseline ($p = 0,027$).

Für die Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – verstopfte oder laufende Nase (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Viruslast zu Baseline 1 ($p = 0,031$).

Für die Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Fatigue (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) ergaben sich potenzielle Effektmodifikationen für die Subgruppenmerkmale Therapeutische COVID-19 mAb-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung ($p = 0,019$) und Viruslast zu Baseline 1 ($p = 0,035$).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Plots finden sich in Anhang 4-G.

Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome

Tabelle 4-82: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome 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]	
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome (Tage)					
Vorhandensein von Komorbiditäten zu Baseline: Diabetes mellitus – Interaktions-p-Wert: 0,045					
Ja	89/130 (68,5)	15,00 [13,00; 19,00]	68/136 (50,0)	25,00 [22,00; NA]	1,85 [1,33; 2,57] < 0,001
Nein	430/797 (54,0)	21,00 [20,00; 23,00]	382/819 (46,6)	NA [23,00; NA]	1,22 [1,06; 1,40] 0,006
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden (Tage)					
Anzahl der Tage vom Auftreten der Symptome bis zum Zeitpunkt der ersten Dosisgabe – Interaktions-p-Wert: 0,046					
≤ 3	212/270 (78,5)	8,00 [7,00; 9,00]	190/278 (68,3)	11,00 [10,00; 14,00]	1,41 [1,15; 1,73] < 0,001
> 3	121/155 (78,1)	10,00 [7,00; 12,00]	83/157 (52,9)	18,00 [14,00; NA]	2,01 [1,50; 2,70] < 0,001
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Schüttelfrost (Tage)					
Viruslast zu Baseline 1 – Interaktions-p-Wert: 0,039					
< 10 ⁴ Kopien/mL	145/175 (82,9)	5,00 [5,00; 7,00]	147/186 (79,0)	5,00 [4,00; 6,00]	1,11 [0,88; 1,40] 0,383
≥ 10 ⁴ Kopien/mL	334/387 (86,3)	4,00 [4,00; 5,00]	269/357 (75,4)	7,00 [6,00; 8,00]	1,47 [1,25; 1,74] < 0,001
Serologiestatus zu Baseline – Interaktions-p-Wert: 0,043					
Positiv	219/262 (83,6)	5,00 [4,00; 5,00]	205/257 (79,8)	5,00 [4,00; 6,00]	1,16 [0,96; 1,41] 0,133
Negativ	269/308 (87,3)	5,00 [4,00; 5,00]	213/293 (72,7)	8,00 [6,00; 9,00]	1,57 [1,30; 1,89] < 0,001

Ausprägung	Nirmatrelvir/ Ritonavir		Placebo		HR [95%-KI] p-Wert
	n/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Heißes oder fiebriges Gefühl (Tage)					
Viruslast zu Baseline 1 – Interaktions-p-Wert: 0,011					
< 10 ⁴ Kopien/mL	145/170 (85,3)	5,00 [4,00; 7,00]	148/181 (81,8)	5,00 [4,00; 7,00]	1,11 [0,88; 1,40] 0,370
≥ 10 ⁴ Kopien/mL	347/395 (87,8)	5,00 [4,00; 5,00]	289/395 (73,2)	7,00 [6,00; 9,00]	1,59 [1,36; 1,87] < 0,001
Viruslast zu Baseline 2 – Interaktions-p-Wert: 0,038					
< 10 ⁷ Kopien/mL	316/373 (84,7)	5,00 [5,00; 6,00]	319/415 (76,9)	6,00 [6,00; 7,00]	1,29 [1,10; 1,51] 0,002
≥ 10 ⁷ Kopien/mL	176/192 (91,7)	4,00 [4,00; 5,00]	118/161 (73,3)	7,00 [6,00; 9,00]	1,77 [1,39; 2,26] < 0,001
Serologiestatus zu Baseline – Interaktions-p-Wert: 0,048					
Positiv	233/271 (86,0)	5,00 [4,00; 6,00]	212/265 (80,0)	6,00 [5,00; 7,00]	1,24 [1,03; 1,50] 0,024
Negativ	265/300 (88,3)	5,00 [4,00; 5,00]	225/317 (71,0)	7,00 [6,00; 9,00]	1,65 [1,37; 1,98] < 0,001
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Übelkeit (Tage)					
Vorhandensein von Komorbiditäten zu Baseline: Chronische Lungenerkrankung – Interaktions-p-Wert: 0,019					
Ja	22/28 (78,6)	8,00 [3,00; 13,00]	16/18 (88,9)	4,00 [3,00; 6,00]	0,56 [0,27; 1,19] 0,131
Nein	246/311 (79,1)	7,00 [6,00; 8,00]	237/326 (72,7)	8,00 [6,00; 9,00]	1,22 [1,02; 1,47] 0,029
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Erbrechen (Tage)					
BMI-Kategorien – Interaktions-p-Wert: 0,046					
< 25	24/28 (85,7)	2,00 [2,00; 5,00]	14/17 (82,4)	5,00 [2,00; 13,00]	1,76 [0,80; 3,84] 0,157
25-< 30	30/41 (73,2)	5,00 [3,00; 9,00]	45/52 (86,5)	2,00 [2,00; 4,00]	0,71 [0,43; 1,17] 0,173

Ausprägung	Nirmatrelvir/ Ritonavir		Placebo		HR [95%-KI] p-Wert
	n/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	
≥ 30	45/50 (90,0)	3,00 [2,00; 4,00]	39/52 (75,0)	4,00 [3,00; 9,00]	1,58 [0,98; 2,53] 0,060
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Verlust des Geruchsinnes (Tage)					
Viruslast zu Baseline 2 – Interaktions-p-Wert: 0,043					
< 10 ⁷ Kopien/mL	247/398 (62,1)	15,00 [13,00; 17,00]	226/418 (54,1)	18,00 [16,00; 23,00]	1,25 [1,04; 1,50] 0,016
≥ 10 ⁷ Kopien/mL	58/97 (59,8)	17,00 [12,00; 23,00]	43/107 (40,2)	NA [23,00; NA]	1,90 [1,26; 2,85] 0,002
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Verlust des Geschmacksinnes (Tage)					
Region – Interaktions-p-Wert: 0,011					
United States	151/245 (61,6)	16,00 [13,00; 18,00]	137/237 (57,8)	18,00 [16,00; 21,00]	1,13 [0,89; 1,43] 0,315
Europa	95/137 (69,3)	14,00 [12,00; 17,00]	64/153 (41,8)	NA [23,00; NA]	2,19 [1,58; 3,04] < 0,001
Indien	31/35 (88,6)	10,00 [7,00; 14,00]	29/32 (90,6)	13,00 [8,00; 15,00]	1,21 [0,71; 2,06] 0,493
Rest der Welt	38/75 (50,7)	19,00 [12,00; NA]	44/95 (46,3)	24,00 [17,00; NA]	1,04 [0,66; 1,64] 0,858
Vorhandensein von Komorbiditäten zu Baseline: Immunsuppressive Erkrankung oder immunsuppressive Therapie – Interaktions-p-Wert: 0,040					
Ja	3/4 (75,0)	16,50 [2,00; NA]	5/6 (83,3)	9,50 [2,00; NA]	NA [0,00; NA] 0,999
Nein	312/488 (63,9)	15,00 [13,00; 17,00]	269/511 (52,6)	20,00 [17,00; 24,00]	1,37 [1,16; 1,62] < 0,001

Ausprägung	Nirmatrelvir/ Ritonavir		Placebo		HR [95%-KI] p-Wert
	n/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	
Quelle: Zusatzanalysen für die Studie EPIC-HR [49]					
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 Ereignis wurden bis zu Tag 28 oder bis zum letzten bekannten Lebenstag zensiert.					
BMI: Body Mass Index; 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; NA: Nicht zutreffend; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko					

Für die Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Vorhandensein von Komorbiditäten zu Baseline: Diabetes mellitus ($p = 0,045$).

Für die Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Anzahl der Tage vom Auftreten der Symptome bis zum Zeitpunkt der ersten Dosisgabe ($p = 0,046$).

Für die Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Schüttelfrost ergaben sich potenzielle Effektmodifikationen für die Subgruppenmerkmale Viruslast zu Baseline 1 ($p = 0,039$) und Serologiestatus zu Baseline ($p = 0,043$).

Für die Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – heißes oder fiebriges Gefühl ergaben sich potenzielle Effektmodifikationen für die Subgruppenmerkmale Viruslast zu Baseline 1 ($p = 0,011$), Viruslast zu Baseline 2 ($p = 0,038$) und Serologiestatus zu Baseline ($p = 0,048$).

Für die Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Übelkeit ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Vorhandensein von Komorbiditäten zu Baseline: Chronische Lungenerkrankung ($p = 0,019$).

Für die Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Erbrechen ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal BMI-Kategorien ($p = 0,046$).

Für die Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Verlust des Geruchssinnes ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Viruslast zu Baseline 2 ($p = 0,043$).

Für die Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Verlust des Geschmackssinnes ergaben sich potenzielle Effektmodifikationen für die Subgruppenmerkmale Region ($p = 0,011$) und Vorhandensein von Komorbiditäten zu Baseline: Immunsuppressive Erkrankung oder immunsuppressive Therapie ($p = 0,040$).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Plots finden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-83: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) 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]	
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)					
BMI-Kategorien – Interaktions-p-Wert: 0,016					
< 25	52/76 (68,4)	13,00 [11,00; 15,00]	37/71 (52,1)	23,00 [14,00; NA]	1,85 [1,17; 2,92] 0,008
25-< 30	62/118 (52,5)	21,00 [17,00; NA]	66/123 (53,7)	22,00 [16,00; NA]	0,95 [0,66; 1,36] 0,764
≥ 30	107/198 (54,0)	21,00 [19,00; NA]	63/183 (34,4)	NA [NA; NA]	1,82 [1,31; 2,51] < 0,001
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Schüttelfrost (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)					
BMI-Kategorien – Interaktions-p-Wert: 0,009					
< 25	7/10 (70,0)	4,00 [3,00; 7,00]	2/4 (50,0)	NA [7,00; NA]	46,81 [1,91; 1145,90] 0,018
25-< 30	8/9 (88,9)	8,00 [3,00; 25,00]	11/12 (91,7)	6,00 [2,00; 10,00]	0,30 [0,09; 1,06] 0,063
≥ 30	26/28 (92,9)	4,00 [3,00; 5,00]	14/21 (66,7)	8,00 [4,00; 17,00]	2,10 [1,01; 4,36] 0,046
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Fatigue (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)					
Alter – Interaktions-p-Wert: 0,030					
< 65	56/86 (65,1)	16,00 [12,00; 20,00]	31/78 (39,7)	NA [24,00; NA]	2,52 [1,56; 4,06] < 0,001
≥ 65	2/10 (20,0)	NA [13,00; NA]	7/15 (46,7)	NA [12,00; NA]	0,13 [0,01; 1,37] 0,089
Geschlecht – Interaktions-p-Wert: 0,013					
Weiblich	29/61 (47,5)	24,00 [17,00; NA]	26/63 (41,3)	NA [24,00; NA]	1,48 [0,83; 2,65] 0,185

Ausprägung	Nirmatrelvir/ Ritonavir		Placebo		HR [95%-KI] p-Wert
	n/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Tage) [95%-KI]	
Männlich	29/35 (82,9)	11,00 [9,00; 14,00]	12/30 (40,0)	NA [15,00; NA]	3,78 [1,75; 8,18] < 0,001
<p>Quelle: Zusatzanalysen für die Studie EPIC-HR [49]</p> <p>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.</p> <p>Patienten ohne Ereignis wurden bis zu Tag 28 oder bis zum letzten bekannten Lebenstag zensiert.</p> <p>BMI: Body Mass Index; 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; NA: Nicht zutreffend; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko</p>					

Für die Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal BMI-Kategorien ($p = 0,016$).

Für die Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Schüttelfrost (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal BMI-Kategorien ($p = 0,009$).

Für die Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Fatigue (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) ergaben sich potenzielle Effektmodifikationen für die Subgruppenmerkmale Alter ($p = 0,030$) und Geschlecht ($p = 0,013$).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Plots finden sich in Anhang 4-G.

Verschlechterung der Symptome

Tabelle 4-84: Subgruppenergebnisse für Verschlechterung der Symptome aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

Ausprägung	Nirmatrelvir/ Ritonavir	Placebo	RR [95%-KI] p-Wert
	n/N (%)	n/N (%)	
Verschlechterung der Symptome: Myalgie			
Viruslast zu Baseline 1 – Interaktions-p-Wert: 0,027			
< 10 ⁴ Kopien/mL	73/335 (21,8)	67/354 (18,9)	1,22 [0,91; 1,64] 0,184
≥ 10 ⁴ Kopien/mL	117/569 (20,6)	149/575 (25,9)	0,80 [0,65; 0,99] 0,044
Anzahl der Komorbiditäten zu Baseline – Interaktions-p-Wert: 0,048			
0-1	144/710 (20,3)	174/728 (23,9)	0,82 [0,67; 1,01] 0,057
2-3	51/214 (23,8)	48/221 (21,7)	1,26 [0,88; 1,79] 0,205
≥ 4	1/4 (25,0)	0/6 (0,0)	NA [NA; NA] NA
Komorbiditäten zu Baseline: Rauchen – Interaktions-p-Wert: 0,043			
Ja	86/417 (20,6)	77/438 (17,6)	1,16 [0,88; 1,54] 0,293
Nein	110/509 (21,6)	145/517 (28,0)	0,80 [0,64; 0,99] 0,043
Komorbiditäten zu Baseline: Kardiovaskuläre Erkrankung – Interaktions-p-Wert: 0,026			
Ja	16/42 (38,1)	12/49 (24,5)	NA [NA; NA] NA
Nein	180/885 (20,3)	210/906 (23,2)	0,88 [0,73; 1,05] 0,146
Verschlechterung der Symptome: Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden			
Viruslast zu Baseline 1 – Interaktions-p-Wert: 0,036			
< 10 ⁴ Kopien/mL	68/335 (20,3)	69/354 (19,5)	1,01 [0,75; 1,36] 0,947

Ausprägung	Nirmatrelvir/ Ritonavir	Placebo	RR [95%-KI] p-Wert
	n/N (%)	n/N (%)	
≥ 10 ⁴ Kopien/mL	138/569 (24,3)	198/575 (34,4)	0,70 [0,59; 0,84] < 0,001
Serologiestatus zu Baseline – Interaktions-p-Wert: 0,048			
Positiv	94/482 (19,5)	102/487 (20,9)	0,95 [0,74; 1,22] 0,676
Negativ	113/435 (26,0)	171/456 (37,5)	0,68 [0,56; 0,84] < 0,001
BMI-Kategorien – Interaktions-p-Wert: 0,033			
< 25	31/215 (14,4)	64/213 (30,0)	0,52 [0,36; 0,77] < 0,001
25-< 30	82/319 (25,7)	91/332 (27,4)	0,95 [0,73; 1,23] 0,685
≥ 30	98/393 (24,9)	120/410 (29,3)	0,77 [0,61; 0,97] 0,026
Verschlechterung der Symptome: Schüttelfrost			
Anzahl der Komorbiditäten zu Baseline – Interaktions-p-Wert: 0,043			
0-1	109/710 (15,4)	136/728 (18,7)	0,81 [0,64; 1,03] 0,087
2-3	36/214 (16,8)	43/221 (19,5)	0,89 [0,59; 1,33] 0,557
≥ 4	2/4 (50,0)	0/6 (0,0)	NA [NA; NA] NA
Verschlechterung der Symptome: Husten			
Vorhandensein von Komorbiditäten zu Baseline: Immunsuppressive Erkrankung oder immunsuppressive Therapie – Interaktions-p-Wert: 0,041			
Ja	2/6 (33,3)	0/7 (0,0)	NA [NA; NA] NA
Nein	206/921 (22,4)	229/948 (24,2)	0,91 [0,77; 1,07] 0,261

Ausprägung	Nirmatrelvir/ Ritonavir	Placebo	RR [95%-KI] p-Wert
	n/N (%)	n/N (%)	
Verschlechterung der Symptome: Diarrhö			
Vorhandensein von Komorbiditäten zu Baseline: Rauchen – Interaktions-p-Wert: 0,028			
Ja	79/417 (18,9)	90/438 (20,5)	0,89 [0,68; 1,16] 0,394
Nein	156/509 (30,6)	123/517 (23,8)	1,30 [1,06; 1,58] 0,011
Vorhandensein von Komorbiditäten zu Baseline: Diabetes mellitus – Interaktions-p-Wert: 0,007			
Ja	20/130 (15,4)	37/136 (27,2)	0,61 [0,38; 0,97] 0,037
Nein	215/797 (27,0)	176/819 (21,5)	1,23 [1,03; 1,46] 0,021
Vorhandensein von Komorbiditäten zu Baseline: Bluthochdruck – Interaktions-p-Wert: 0,012			
Ja	96/348 (27,6)	73/371 (19,7)	1,43 [1,10; 1,86] 0,008
Nein	139/579 (24,0)	140/584 (24,0)	0,97 [0,79; 1,18] 0,736
Verschlechterung der Symptome: Heißes oder fiebriges Gefühl			
Viruslast zu Baseline 2 – Interaktions-p-Wert: 0,004			
< 10 ⁷ Kopien/mL	114/652 (17,5)	124/699 (17,7)	1,00 [0,79; 1,26] 0,990
≥ 10 ⁷ Kopien/mL	48/252 (19,0)	79/230 (34,3)	0,56 [0,41; 0,77] < 0,001
Komorbiditäten zu Baseline: Chronische Lungenerkrankung – Interaktions-p-Wert: 0,049			
Ja	15/62 (24,2)	6/39 (15,4)	1,87 [0,71; 4,96] 0,209
Nein	151/865 (17,5)	202/916 (22,1)	0,78 [0,65; 0,95] 0,011
Verschlechterung der Symptome: Kopfschmerzen			
Komorbiditäten zu Baseline: Chronische Lungenerkrankung – Interaktions-p-Wert: 0,014			
Ja	20/62 (32,3)	5/39 (12,8)	2,37 [0,96; 5,87] 0,062

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

Ausprägung	Nirmatrelvir/ Ritonavir	Placebo	RR [95%-KI] p-Wert
	n/N (%)	n/N (%)	
Nein	208/865 (24,0)	254/916 (27,7)	0,86 [0,73; 1,01] 0,064
Komorbiditäten zu Baseline: Krebserkrankung – Interaktions-p-Wert: 0,004			
Ja	3/5 (60,0)	0/6 (0,0)	NA [NA; NA] NA
Nein	225/922 (24,4)	259/949 (27,3)	0,88 [0,76; 1,03] 0,118
Verschlechterung der Symptome: Übelkeit			
Region – Interaktions-p-Wert: 0,020			
United States	100/375 (26,7)	81/387 (20,9)	1,28 [0,99; 1,67] 0,063
Europa	68/322 (21,1)	85/321 (26,5)	0,81 [0,61; 1,07] 0,142
Indien	7/74 (9,5)	8/78 (10,3)	NA [NA; NA] NA
Rest der Welt	29/157 (18,5)	46/169 (27,2)	0,65 [0,43; 0,99] 0,045
Verschlechterung der Symptome: Fatigue			
Region – Interaktions-p-Wert: 0,044			
United States	91/375 (24,3)	98/387 (25,3)	0,93 [0,73; 1,20] 0,600
Europa	75/322 (23,3)	81/321 (25,2)	0,92 [0,70; 1,21] 0,533
Indien	24/74 (32,4)	16/78 (20,5)	NA [NA; NA] NA
Rest der Welt	27/157 (17,2)	48/169 (28,4)	0,63 [0,42; 0,95] 0,028
Ethnie – Interaktions-p-Wert: 0,001			
Kaukasisch	160/699 (22,9)	190/718 (26,5)	0,86 [0,71; 1,03] 0,102

Ausprägung	Nirmatrelvir/ Ritonavir	Placebo	RR [95%-KI] p-Wert
	n/N (%)	n/N (%)	
Afroamerikanisch	11/43 (25,6)	5/40 (12,5)	2,62 [0,90; 7,64] 0,077
Asiatisch	34/117 (29,1)	23/127 (18,1)	1,67 [1,05; 2,67] 0,032
Andere	12/69 (17,4)	25/70 (35,7)	NA [NA; NA] NA
Vorhandensein von Komorbiditäten zu Baseline: Krebserkrankung – Interaktions-p-Wert: 0,020			
Ja	2/5 (40,0)	0/6 (0,0)	NA [NA; NA] NA
Nein	215/922 (23,3)	243/949 (25,6)	0,90 [0,77; 1,06] 0,213
Verschlechterung der Symptome: Verlust des Geschmackssinnes			
Vorhandensein von Komorbiditäten zu Baseline: Diabetes mellitus – Interaktions-p-Wert: 0,018			
Ja	19/130 (14,6)	36/136 (26,5)	0,58 [0,35; 0,95] 0,030
Nein	207/797 (26,0)	193/819 (23,6)	1,08 [0,91; 1,29] 0,367
<p>Quelle: Zusatzanalysen für die Studie EPIC-HR [49]</p> <p>Der Behandlungseffekt wurde durch das Relative Risiko (RR) mit jeweiligem 95%-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 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 (OR) sowie die adjustierte Risikodifferenz (RD) mit dem jeweiligen 95%-KI und zweiseitigem p-Wert dargestellt.</p> <p>BMI: Body Mass Index; 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</p>			

Für die Verschlechterung der Symptome – Myalgie ergaben sich potenzielle Effektmodifikationen für die Subgruppenmerkmale Viruslast zu Baseline 1 ($p = 0,027$), Anzahl der Komorbiditäten zu Baseline ($p = 0,048$), Komorbiditäten zu Baseline: Rauchen ($p = 0,043$) und Komorbiditäten zu Baseline: Kardiovaskuläre Erkrankung ($p = 0,026$).

Für die Verschlechterung der Symptome – Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden ergaben sich potenzielle Effektmodifikationen für die Subgruppenmerkmale Viruslast zu Baseline 1 ($p = 0,036$), Serologiestatus zu Baseline ($p = 0,048$) und BMI-Kategorien ($p = 0,033$).

Für die Verschlechterung der Symptome – Schüttelfrost ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Anzahl der Komorbiditäten zu Baseline ($p = 0,043$).

Für die Verschlechterung der Symptome – Husten ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmale Vorhandensein von Komorbiditäten zu Baseline: Immunsuppressive Erkrankung oder immunsuppressive Therapie ($p = 0,041$).

Für die Verschlechterung der Symptome – Diarrhö ergaben sich potenzielle Effektmodifikationen für die Subgruppenmerkmale Vorhandensein von Komorbiditäten zu Baseline: Rauchen ($p = 0,028$), Vorhandensein von Komorbiditäten zu Baseline: Diabetes mellitus ($p = 0,007$) und Vorhandensein von Komorbiditäten zu Baseline: Bluthochdruck ($p = 0,012$).

Für die Verschlechterung der Symptome – heißes oder fiebriges Gefühl ergaben sich potenzielle Effektmodifikationen für die Subgruppenmerkmale Viruslast zu Baseline 2 ($p = 0,004$) und Komorbiditäten zu Baseline: Chronische Lungenerkrankung ($p = 0,049$).

Für die Verschlechterung der Symptome – Kopfschmerzen ergaben sich potenzielle Effektmodifikationen für die Subgruppenmerkmale Komorbiditäten zu Baseline: Chronische Lungenerkrankung ($p = 0,014$) und Komorbiditäten zu Baseline: Krebserkrankung ($p = 0,004$).

Für die Verschlechterung der Symptome – Übelkeit ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Region ($p = 0,020$).

Für die Verschlechterung der Symptome – Fatigue ergaben sich potenzielle Effektmodifikationen für die Subgruppenmerkmale Region ($p = 0,044$), Ethnie ($p = 0,001$) und Vorhandensein von Komorbiditäten zu Baseline: Krebserkrankung ($p = 0,020$).

Für die Verschlechterung der Symptome – Verlust des Geschmackssinnes ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Vorhandensein von Komorbiditäten zu Baseline: Diabetes mellitus ($p = 0,018$).

4.3.1.3.2.4 Global Impression Questions (Symptomatik)

Tabelle 4-85: Subgruppenergebnisse für Global Impression Questions (Symptomatik) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

Ausprägung	Nirmatrelvir/ Ritonavir	Placebo	RR [95%-KI] p-Wert
	n/N (%)	n/N (%)	
Global Impression Questions (Rückkehr zum gewohnten Gesundheitszustand) – Verbesserung um 1 Punkt ausgehend von der Erhebung zu Studienbeginn			
Serologiestatus zu Baseline – Interaktions-p-Wert: 0,035			
Positiv	267/494 (54,0)	253/495 (51,1)	1,02 [0,92; 1,14] 0,692
Negativ	255/439 (58,1)	218/457 (47,7)	1,21 [1,08; 1,36] 0,001
BMI-Kategorien – Interaktions-p-Wert: 0,028			
< 25	129/216 (59,7)	122/213 (57,3)	1,02 [0,87; 1,19] 0,817
25-< 30	184/324 (56,8)	180/336 (53,6)	1,05 [0,93; 1,19] 0,449
≥ 30	211/403 (52,4)	174/415 (41,9)	1,30 [1,12; 1,51] < 0,001
<p>Quelle: Zusatzanalysen für die Studie EPIC-HR [49]</p> <p>Der Behandlungseffekt wurde durch das Relative Risiko (RR) mit jeweiligem 95%-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 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 (OR) sowie die adjustierte Risikodifferenz (RD) mit dem jeweiligen 95%-KI und zweiseitigem p-Wert dargestellt.</p> <p>BMI: Body Mass Index; 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</p>			

Für die Global Impression Questions (Rückkehr zum gewohnten Gesundheitszustand) – Verbesserung um 1 Punkt ausgehend von der Erhebung zu Studienbeginn ergaben sich potenzielle Effektmodifikationen für die Subgruppenmerkmale Serologiestatus zu Baseline ($p = 0,035$) und BMI-Kategorien ($p = 0,028$).

4.3.1.3.2.5 Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigten sich hinsichtlich der Subgruppenanalysen keine statistisch signifikanten Interaktionstests.

4.3.1.3.2.6 WPAI-COVID-19 (Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten)

Für den WPAI-COVID-19 (Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten) zeigten sich hinsichtlich der Subgruppenanalysen keine statistisch signifikanten Interaktionstests.

4.3.1.3.2.7 Global Impression Questions (Lebensqualität)

Tabelle 4-86: Subgruppenergebnisse für Global Impression Questions (Lebensqualität) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff (Studie EPIC-HR [RKI-mITT2-Population])

Ausprägung	Nirmatrelvir/ Ritonavir	Placebo	RR [95%-KI] p-Wert
	n/N (%)	n/N (%)	
Global Impression Questions (Rückkehr zu üblichen Aktivitäten) – Verbesserung um 1 Punkt ausgehend von der Erhebung zu Studienbeginn			
Serologiestatus zu Baseline – Interaktions-p-Wert: 0,028			
Positiv	271/494 (54,9)	271/495 (54,7)	0,98 [0,88; 1,09] 0,669
Negativ	260/439 (59,2)	234/457 (51,2)	1,15 [1,03; 1,28] 0,012
Quelle: Zusatzanalysen für die Studie EPIC-HR [49]			
Der Behandlungseffekt wurde durch das Relative Risiko (RR) mit jeweiligem 95%-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 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 (OR) sowie die adjustierte Risikodifferenz (RD) mit dem jeweiligen 95%-KI und zweiseitigem p-Wert dargestellt.			
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			

Für die Global Impression Questions (Rückkehr zu üblichen Aktivitäten) – Verbesserung um 1 Punkt ausgehend von der Erhebung zu Studienbeginn ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Serologiestatus zu Baseline ($p = 0,028$).

4.3.1.3.2.8 Verträglichkeit

Tabelle 4-87: Subgruppenergebnisse für die Gesamtraten der UE aus der 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]	
UE jeglichen DAIDS-Grades					
Viruslast zu Baseline 1 – Interaktions-p-Wert: 0,030					
< 10 ⁴ Kopien/mL	70/340 (20,6)	NA [NA; NA]	54/356 (15,2)	NA [NA; NA]	1,42 [0,99; 2,02] 0,054
≥ 10 ⁴ Kopien/mL	152/579 (26,3)	NA [NA; NA]	172/582 (29,6)	NA [NA; NA]	0,89 [0,72; 1,11] 0,316
Serologiestatus zu Baseline – Interaktions-p-Wert: 0,001					
Positiv	116/494 (23,5)	NA [NA; NA]	84/495 (17,0)	NA [NA; NA]	1,45 [1,09; 1,92] 0,010
Negativ	108/439 (24,6)	NA [NA; NA]	143/457 (31,3)	NA [NA; NA]	0,78 [0,60; 1,00] 0,046
SUE					
Vorhandensein von Komorbiditäten zu Baseline: Diabetes mellitus – Interaktions-p-Wert: 0,034					
Ja	7/135 (5,2)	NA [NA; NA]	11/137 (8,0)	NA [NA; NA]	0,64 [0,25; 1,65] 0,356
Nein	10/808 (1,2)	NA [NA; NA]	55/827 (6,7)	NA [NA; NA]	0,18 [0,09; 0,36] < 0,001
Quelle: Zusatzanalysen für die Studie EPIC-HR [49]					
a: Das HR sowie das 95%-KI und der zugehörige p-Wert wurden mithilfe eines Cox-Proportional-Hazards-Modells berechnet. Ein HR < 1 zeigte einen Vorteil zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir.					
Die Analyse basierte auf UE, die am oder vor der Visite zu Tag 34 begannen.					
Da die Patienten des Safety Analyse Sets den Patienten der mITT2-Population entsprechen, wird im Folgenden auch bei den Sicherheitsendpunkten von der mITT2-Population gesprochen.					
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: Nicht zutreffend; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis					

Für die Gesamtrate UE jeglichen DAIDS-Grades ergaben sich potenzielle Effektmodifikationen für die Subgruppenmerkmale Viruslast zu Baseline 1 ($p = 0,030$) und Serologiestatus zu Baseline ($p = 0,001$).

Für die Gesamtrate SUE ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Vorhandensein von Komorbiditäten zu Baseline: Diabetes mellitus ($p = 0,034$).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Plots finden sich in Anhang 4-G.

UE nach SOC und PT

Tabelle 4-88: Subgruppenergebnisse UE nach SOC und PT (jeglicher DAIDS-Grad): Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind aus der 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]	
Erkrankungen des Nervensystems – Dysgeusie					
Vorhandensein von Komorbiditäten zu Baseline: Chronische Lungenerkrankung – Interaktions-p-Wert: 0,017					
Ja	1/62 (1,6)	NA [NA; NA]	1/39 (2,6)	NA [NA; NA]	0,63 [0,04; 10,14] 0,747
Nein	53/881 (6,0)	NA [NA; NA]	2/925 (0,2)	NA [NA; NA]	28,26 [6,89; 115,95] < 0,001
Quelle: Zusatzanalysen für die Studie EPIC-HR [49] a: Das HR sowie das 95%-KI und der zugehörige p-Wert wurden mithilfe eines Cox-Proportional-Hazards-Modells berechnet. Ein $HR < 1$ zeigte einen Vorteil zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir. Die Analyse basierte auf UE, die am oder vor der Visite zu Tag 34 begannen. Da die Patienten des Safety Analyse Sets den Patienten der mITT2-Population entsprechen, wird im Folgenden auch bei den Sicherheitsendpunkten von der mITT2-Population gesprochen. DAIDS: Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events; HR: Hazard Ratio; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: Nicht zutreffend; PT: Preferred Term nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis					

Für den PT Dysgeusie der SOC Erkrankungen des Nervensystems ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Vorhandensein von Komorbiditäten zu Baseline: Chronische Lungenerkrankung ($p = 0,017$).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Plots finden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-89: Subgruppenergebnisse schwere UE nach SOC und PT (DAIDS Grad ≥ 3): Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind aus der 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]	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gesamt					
Vorhandensein von Komorbiditäten zu Baseline: Diabetes mellitus – Interaktions-p-Wert: 0,031					
Ja	4/135 (3,0)	NA [NA; NA]	6/137 (4,4)	NA [NA; NA]	0,67 [0,19; 2,37] 0,534
Nein	5/808 (0,6)	NA [NA; NA]	42/827 (5,1)	NA [NA; NA]	0,12 [0,05; 0,30] < 0,001
<p>Quelle: Zusatzanalysen für die Studie EPIC-HR [49]</p> <p>a: Das HR sowie das 95%-KI und der zugehörige p-Wert wurden mithilfe eines Cox-Proportional-Hazards-Modells berechnet. Ein HR < 1 zeigte einen Vorteil zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir.</p> <p>Die Analyse basierte auf UE, die am oder vor der Visite zu Tag 34 begannen.</p> <p>Da die Patienten des Safety Analyse Sets den Patienten der mITT2-Population entsprechen, wird im Folgenden auch bei den Sicherheitsendpunkten von der mITT2-Population gesprochen.</p> <p>DAIDS: Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events; HR: Hazard Ratio; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: Nicht zutreffend; PT: Preferred Term nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>					

Für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Vorhandensein von Komorbiditäten zu Baseline: Diabetes mellitus ($p = 0,031$).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Plots finden sich in Anhang 4-G.

4.3.1.3.2.9 Fazit zu den Subgruppenanalysen

Insgesamt ist festzuhalten, dass für die Endpunkte Gesamtmortalität, COVID-19-bedingte Aufenthalte in medizinischen Einrichtungen, Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) sowie WPAI-COVID-19 (Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten) keine statistisch signifikanten Interaktionstests vorliegen und sich damit kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation ergibt. In den Endpunktkategorien Krankheitsbedingte Symptome sowie Global Impression Questions (Symptomatik und Lebensqualität) liegen vereinzelt positive Interaktionstests vor. In der Gesamtschau besteht keine unmittelbar erkennbare medizinische, biologische oder physiologische Rationale, die eine Effektmodifikation erklären könnte. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird daher nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge von falsch positiven Interaktionstests ausgegangen. Da sich keine entgegengesetzte Effekte innerhalb der Subgruppen über die verschiedenen Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte hinweg zeigen, können die Ergebnisse der gesamten Population für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

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

Tabelle 4-90: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Verfügbare Quellen		
	Studienbericht und Zusatzanalysen	Registereinträge	Publikation
EPIC-HR (C4671005)	[47, 49]	ja [43-46]	ja [48]
a: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/ oder -ergebnisse b: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss			

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie**

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-91: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-92: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-93: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-94: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-95: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse:* Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- *Ergebnisse zu den Effekten:* Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*

- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-96: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-97: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-98: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-99: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-100: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-101: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Die Beurteilung des Zusatznutzens von Nirmatrelvir/Ritonavir zur Behandlung von Erwachsenen mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, basiert auf der Studie EPIC-HR. Dabei handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, parallele, placebokontrollierte, multizentrische Phase-II/ III-Studie der Evidenzstufe Ib und erfüllt damit die höchstmögliche Evidenzstufe für klinische Studien.

In der Studie EPIC-HR erfolgte die Randomisierung mittels eines computergestützten Systems in einem Verhältnis von 1:1 in die beiden Behandlungsarme. Sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal waren gegenüber der Therapiezuordnung verblindet.

Die vorliegende Studie wurde anhand des CONSORT-Statements (Anhang 4-E) überprüft und die Verzerrungsaspekte (Anhang 4-F) beschrieben. Durch das randomisierte, kontrollierte Studiendesign sowie durch die Abwesenheit von Hinweisen auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Zur Bewertung und Ableitung des Zusatznutzens wurden Daten aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit herangezogen. Die validen und patientenrelevanten Endpunkte wurden adäquat nach dem ITT-Prinzip ausgewertet. Es bestanden zu keiner Zeit Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte, die zu Verzerrungen führten. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde demzufolge als niedrig bewertet.

Aufgrund des Studiendesigns der Evidenzstufe Ib und des niedrigen Verzerrungspotenzials sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene wird ein Beleg für einen Zusatznutzen abgeleitet.

Gemäß der Methodik des IQWiG sind für die Ableitung eines Belegs für einen Zusatznutzen in der Regel gleichgerichtete Ergebnisse von zwei RCT erforderlich. Liegt nur eine Studie vor, so kann im Ausnahmefall auch hier ein Beleg abgeleitet werden, wenn ein Studienbericht gemäß den ICH-Richtlinien vorliegt, die sonstigen für einen Beleg geforderten Bedingungen erfüllt sind und weitere vom IQWiG definierte Voraussetzungen gegeben sind [3]. 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. Die genannten Anforderungen erfüllt die

vorliegende Studie EPIC-HR vollumfänglich. Des Weiteren sollte der Effektschätzer einen sehr kleinen zugehörigen p-Wert ($p < 0,001$) aufweisen. Infolgedessen wird für diejenigen Endpunkte, für deren Ergebnis ein p-Wert $< 0,001$ vorliegt, die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens als Beleg eingestuft.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

COVID-19 ist die klinische Manifestation der Infektion mit SARS-CoV-2, einem Virus, das erstmals im Dezember 2019 identifiziert wurde [24]. Aufgrund der dynamischen Ausbreitung und der ungewöhnlich hohen Frequenz an Krankheitsfällen wurde im Januar 2020 durch die WHO eine gesundheitliche Notlage internationaler Tragweite ausgerufen und der Ausbruch der Erkrankung im März 2020 zur Pandemie erklärt [53, 54]. Seitdem stellt die Verbreitung von SARS-CoV-2 weltweit eine Bedrohung für die öffentliche Gesundheit dar.

Der Krankheitsverlauf einer SARS-CoV-2-Infektion ist in Symptomatik und Schweregrad variabel und kann ohne Krankheitszeichen bleiben, aber auch schwere Pneumonien mit Lungenversagen und Tod hervorrufen. Menschen ohne bekannte Vorerkrankungen und jüngere Patienten können ebenfalls von schweren Krankheitsverläufen betroffen sein, sie treten jedoch bei bestimmten Personengruppen vermehrt auf. So können u. a. ein höheres Alter ab etwa 50-60 Jahren, Rauchen, Adipositas und vorbestehende Erkrankungen mit einem steigenden Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf verbunden sein [21]. Daher ist es ein wichtiges Therapieziel in diesem Anwendungsgebiet die Progression der Erkrankung, insbesondere in der Risikogruppe für schwere Krankheitsverläufe, zu vermeiden.

Für die Eindämmung der COVID-19-Pandemie sind die Entwicklung von Impfstoffen sowie die Impfung großer Teile der Bevölkerung wesentlich [55]. Dennoch sind trotz Fortschreitens der Impfprogramme gegen COVID-19 eine sichere und wirksame Prophylaxe sowie Behandlungsmöglichkeiten für nicht vollständig geimpfte und ungeimpfte Personen erforderlich. Des Weiteren werden aufgrund von möglichen Impfdurchbrüchen, insbesondere bei älteren oder immungeschwächten Personen, sowie der Möglichkeit des Nachlassens oder Versagens der Schutzwirkung der Impfung, beispielsweise bei der Omikron-Variante, antivirale Wirkstoffe für Patienten mit COVID-19 benötigt, um die stark gefährdeten Personen vor schweren COVID-19-Verläufen zu schützen.

Zur Behandlung von Erwachsenen mit COVID-19, die keine Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein hohes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf besteht, liegen Zulassungen für antivirale Mittel und mAb vor [56]. Eine Behandlung mit diesen Arzneimitteln im ambulanten Bereich stellt jedoch noch keinen Therapiestandard in Deutschland dar, da eine weitreichende Versorgung des deutschen Gesundheitssystems mit diesen Wirkstoffen noch nicht gegeben ist. Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin sieht z. B. für Personen ohne Vorerkrankungen supportive Maßnahmen vor. So können leicht erkrankte Patienten bei Gewährleistung einer entsprechenden ambulanten Betreuung im häuslichen Umfeld verbleiben [25]. Für Menschen im höheren Alter und/ oder mit Vorerkrankungen (z. B. Adipositas, Diabetes mellitus, Hypertonie, chronische Lungenerkrankung, Herz- und Nierenkrankheiten, Immunsuppression) werden verschiedene Therapiemöglichkeiten genannt (z. B. Thromboseprophylaxe), um einen schweren Krankheitsverlauf zu verhindern. Bei diesen Behandlungen handelt es sich allerdings um off-label-Verordnungen, die keine Zulassung für die Indikation COVID-19 besitzen [25].

Mit der Zulassung von Nirmatrelvir/Ritonavir eröffnet sich eine neue Therapieoption, um die Viruslast von SARS-CoV-2 deutlich zu senken und eine Verbesserung der COVID-19-Symptomatik zu erreichen. Durch eine wirksame antivirale Therapie können die Zahl der Krankhauseinweisungen sowie die Wahrscheinlichkeit einer schweren Erkrankung oder eines tödlichen Krankheitsverlaufs reduziert werden. Als Folge kann auch die Belastung für das Gesundheitssystem und die Gesellschaft, die durch COVID-19 entstanden ist, erheblich verringert werden.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der Zusatznutzen von Nirmatrelvir/Ritonavir gegenüber der zVT Therapie nach ärztlicher Maßgabe zur Behandlung von Erwachsenen mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, wird im Folgenden auf Basis der randomisierten, doppelblinden, Studie EPIC-HR abgeleitet.

Zur Ableitung des Zusatznutzens wurden die Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit herangezogen.

In Tabelle 4-102 sind die Ergebnisse der Studie EPIC-HR und die Ableitung des Zusatznutzens zusammengefasst.

Tabelle 4-102: Zusammenfassung der Ergebnisse für die Studie EPIC-HR und abgeleiteter Zusatznutzen

Endpunkt	Behandlungseffekt/ Effektschätzer [95%-KI] p-Wert ^{a, b, c, d}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
<i>Gesamtmortalität</i>		
Gesamtmortalität zu Tag 28	RR: 0,04 [0,00; 0,69] 0,027	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Gesamtmortalität zu Woche 24	RR: 0,03 [0,00; 0,55] 0,017	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Morbidität		
<i>COVID-19-bedingte Aufenthalte in medizinischen Einrichtungen</i>		
COVID-19-bedingte Hospitalisierungen	Ratenverhältnis: 0,17 [0,09; 0,33] < 0,001	Beleg für erheblichen Zusatznutzen
<i>Krankheitsbedingte Symptome</i>		
<i>Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome^c (Tage)</i>		
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome	HR: 1,30 [1,16; 1,47] < 0,001	Beleg für geringen Zusatznutzen
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Myalgie	HR: 1,30 [1,16; 1,46] < 0,001	Beleg für geringen Zusatznutzen
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden	HR: 1,44 [1,23; 1,69] < 0,001	Beleg für geringen Zusatznutzen

Endpunkt	Behandlungseffekt/ Effektschätzer [95%-KI] p-Wert ^{a, b, c, d}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Schüttelfrost	HR: 1,27 [1,107; 1,44] < 0,001	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Husten	HR: 1,27 [1,13; 1,42] < 0,001	Beleg für geringen Zusatznutzen
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Diarrhö	HR: 1,04 [0,86; 1,27] 0,671	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Heißes oder fiebriges Gefühl	HR: 1,33 [1,17; 1,51] < 0,001	Beleg für geringen Zusatznutzen
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Kopfschmerzen	HR: 1,25 [1,112; 1,41] < 0,001	Beleg für geringen Zusatznutzen
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Übelkeit	HR: 1,15 [0,97; 1,36] 0,111	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Verstopfte oder laufende Nase	HR: 1,32 [1,17; 1,50] < 0,001	Beleg für geringen Zusatznutzen
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Halsschmerzen	HR: 1,36 [1,19; 1,56] < 0,001	Beleg für geringen Zusatznutzen
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Erbrechen	HR: 1,12 [0,83; 1,50] 0,461	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Fatigue	HR: 1,30 [1,17; 1,46] < 0,001	Beleg für geringen Zusatznutzen
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Verlust des Geruchssinnes	HR: 1,32 [1,13; 1,53] < 0,001	Beleg für geringen Zusatznutzen
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Verlust des Geschmackssinnes	HR: 1,40 [1,20; 1,63] < 0,001	Beleg für geringen Zusatznutzen
<i>Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)</i>		
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	HR: 1,26 [1,07; 1,49] 0,007	Hinweis auf geringen Zusatznutzen

Endpunkt	Behandlungseffekt/ Effektschätzer [95%-KI] p-Wert^{a, b, c, d}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Myalgie (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	HR: 1,47 [1,01; 2,13] 0,045	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	<u>RR</u> : 5,33 [0,81; 35,33] 0,083	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Schüttelfrost (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	HR: 1,39 [0,84; 2,31] 0,204	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Husten (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	HR: 1,80 [1,08; 3,02] 0,024	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Diarrhö (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	HR: 0,70 [0,25; 1,96] 0,501	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Heißes oder fiebriges Gefühl (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	HR: 1,73 [1,04; 2,87] 0,035	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Kopfschmerzen (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	HR: 1,44 [0,98; 2,10] 0,061	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Übelkeit (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	HR: 1,02 [0,40; 2,56] 0,974	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Verstopfte oder laufende Nase (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	HR: 0,83 [0,44; 1,57] 0,570	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Halsschmerzen (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	HR: 1,75 [0,85; 3,61] 0,129	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Erbrechen (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	HR: 0,98 [0,09; 10,98] 0,983	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Fatigue (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	HR: 1,44 [1,00; 2,09] 0,052	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Verlust des Geruchssinnes (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	HR: 1,27 [1,02; 1,58] 0,031	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome – Verlust des Geschmackssinnes (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	HR: 1,40 [1,10; 1,79] 0,006	Hinweis auf geringen Zusatznutzen

Endpunkt	Behandlungseffekt/ Effektschätzer [95%-KI] p-Wert ^{a, b, c, d}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<i>Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome (Tage)</i>		
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome	HR: 1,28 [1,13; 1,46] < 0,001	Beleg für geringen Zusatznutzen
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Myalgie	HR: 1,28 [1,14; 1,44] < 0,001	Beleg für geringen Zusatznutzen
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden	HR: 1,57 [1,33; 1,86] < 0,001	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Schüttelfrost	HR: 1,34 [1,18; 1,54] < 0,001	Beleg für geringen Zusatznutzen
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Husten	HR: 1,28 [1,13; 1,44] < 0,001	Beleg für geringen Zusatznutzen
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Diarrhö	HR: 1,11 [0,91; 1,37] 0,300	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Heißes oder fiebriges Gefühl	HR: 1,42 [1,247; 1,62] < 0,001	Beleg für geringen Zusatznutzen
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Kopfschmerzen	HR: 1,25 [1,105; 1,42] < 0,001	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Übelkeit	HR: 1,18 [0,99; 1,41] 0,066	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Verstopfte oder laufende Nase	HR: 1,33 [1,17; 1,51] < 0,001	Beleg für geringen Zusatznutzen
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Halsschmerzen	HR: 1,33 [1,15; 1,53] < 0,001	Beleg für geringen Zusatznutzen
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Erbrechen	HR: 1,11 [0,83; 1,48] 0,496	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Fatigue	HR: 1,30 [1,15; 1,46] < 0,001	Beleg für geringen Zusatznutzen

Endpunkt	Behandlungseffekt/ Effektschätzer [95%-KI] p-Wert ^{a, b, c, d}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Verlust des Geruchssinnes	HR: 1,35 [1,15; 1,60] < 0,001	Beleg für geringen Zusatznutzen
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Verlust des Geschmackssinnes	HR: 1,35 [1,14; 1,59] < 0,001	Beleg für geringen Zusatznutzen
<i>Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)</i>		
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	HR: 1,45 [1,18; 1,78] < 0,001	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Myalgie (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	HR: 1,31 [0,88; 1,96] 0,184	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	RR: 4,44 [0,65; 30,44] 0,129	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Schüttelfrost (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	HR: 1,67 [0,99; 2,82] 0,055	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Husten (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	HR: 1,63 [0,92; 2,90] 0,097	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Diarrhö (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	HR: 1,64 [0,51; 5,32] 0,411	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Heißes oder fiebriges Gefühl (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	HR: 2,32 [1,37; 3,91] 0,002	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Kopfschmerzen (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	HR: 1,57 [1,04; 2,36] 0,033	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Übelkeit (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	HR: 2,05 [0,71; 5,94] 0,188	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Verstopfte oder laufende Nase (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	HR: 1,02 [0,48; 2,19] 0,953	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Behandlungseffekt/ Effektschätzer [95%-KI] p-Wert ^{a, b, c, d}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Halsschmerzen (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	HR: 1,54 [0,70; 3,39] 0,285	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Erbrechen (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	HR 0,98 [0,09; 10,98] 0,983	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Fatigue (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	HR: 2,14 [1,37; 3,35] < 0,001	Beleg für erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Verlust des Geruchssinnes (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	HR: 1,53 [1,17; 2,01] 0,002	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Verlust des Geschmackssinnes (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)	HR: 1,47 [1,09; 2,00] 0,013	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Verschlechterung des Status in einem oder mehreren Symptom(en)		
Verschlechterung des Status in einem oder mehreren Symptom(en)	RR: 1,02 [0,98; 1,07] 0,323	Zusatznutzen nicht belegt
Verschlechterung – Myalgie	RR: 0,92 [0,77; 1,09] 0,334	Zusatznutzen nicht belegt
Verschlechterung – Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden	RR: 0,77 [0,66; 0,903] 0,001	Zusatznutzen nicht belegt
Verschlechterung – Schüttelfrost	RR: 0,86 [0,70; 1,05] 0,132	Zusatznutzen nicht belegt
Verschlechterung – Husten	RR: 0,92 [0,78; 1,09] 0,318	Zusatznutzen nicht belegt
Verschlechterung – Diarrhö	RR: 1,13 [0,96; 1,33] 0,137	Zusatznutzen nicht belegt
Verschlechterung – Heißes oder fiebriges Gefühl	RR: 0,82 [0,68; 0,98] 0,032	Zusatznutzen nicht belegt
Verschlechterung – Kopfschmerzen	RR: 0,90 [0,77; 1,05] 0,168	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Behandlungseffekt/ Effektschätzer [95%-KI] p-Wert^{a, b, c, d}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Verschlechterung – Übelkeit	RR: 0,96 [0,81; 1,13] 0,593	Zusatznutzen nicht belegt
Verschlechterung – Verstopfte oder laufende Nase	RR: 0,93 [0,79; 1,10] 0,415	Zusatznutzen nicht belegt
Verschlechterung – Halsschmerzen	RR: 0,91 [0,77; 1,07] 0,258	Zusatznutzen nicht belegt
Verschlechterung – Erbrechen	RR: 0,88 [0,65; 1,19] 0,411	Zusatznutzen nicht belegt
Verschlechterung – Fatigue	RR: 0,91 [0,78; 1,07] 0,265	Zusatznutzen nicht belegt
Verschlechterung – Verlust des Geruchssinnes	RR: 0,97 [0,83; 1,14] 0,688	Zusatznutzen nicht belegt
Verschlechterung – Verlust des Geschmackssinnes	RR: 1,01 [0,86; 1,18] 0,931	Zusatznutzen nicht belegt
Auftreten schwerer Symptome		
Auftreten schwerer Symptome	RR: 1,01 [0,92; 1,11] 0,804	Zusatznutzen nicht belegt
Global Impression Questions (Symptomatik)		
Global Impression Questions (Rückkehr zum gewohnten Gesundheitszustand) – Verbesserung um 1 Punkt ausgehend von der Erhebung zu Studienbeginn	RR: 1,12 [1,03; 1,21] 0,007	Zusatznutzen nicht belegt
Global Impression Questions (COVID-19-bedingte Symptome) – Verbesserung um 1 Punkt ausgehend von der Erhebung zu Studienbeginn	RR: 1,07 [1,001; 1,14] 0,047	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) Verbesserung um ≥ 15 Punkte	RR: 1,29 [0,66; 2,53] 0,452	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Behandlungseffekt/ Effektschätzer [95%-KI] p-Wert ^{a, b, c, d}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Lebensqualität		
<i>WPAI-COVID-19 (Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten)</i>		
WPAI-COVID-19 (Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten) – Verbesserung um ≥ 15 Punkte	RR: 0,80 [0,43; 1,47] 0,472	Zusatznutzen nicht belegt
<i>Global Impression Questions (Lebensqualität)</i>		
Global Impression Questions (Rückkehr zu üblichen Aktivitäten) – Verbesserung um 1 Punkt ausgehend von der Erhebung zu Studienbeginn	RR: 1,06 [0,99; 1,15] 0,115	Zusatznutzen nicht belegt
Verträglichkeit		
<i>Gesamtraten UE</i>		
UE jeglichen DAIDS-Grades (ergänzend)	HR: 1,01 [0,84; 1,21] 0,953	Zusatznutzen nicht belegt
Schwere UE (DAIDS-Grad ≥ 3)	HR: 0,47 [0,33; 0,67] < 0,001	Beleg für erheblichen Zusatznutzen
SUE	HR: 0,26 [0,15; 0,44] < 0,001	Beleg für erheblichen Zusatznutzen
UE, die zum Tod führten	RR: 0,04 [0,00; 0,64] 0,024	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
UE, die zum Therapieabbruch führten	HR: 0,42 [0,24; 0,74] 0,003	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
UE, die temporär zum Therapieabbruch oder zu einer Reduzierung der Dosierung führten	HR: 0,77 [0,17; 3,42] 0,727	Zusatznutzen nicht belegt
<i>UE nach SOC und PT</i>		
SOC Erkrankungen des Nervensystems	HR: 3,04 [1,90; 4,89] < 0,001	Es wird kein Zusatznutzen abgeleitet.
PT Dysgeusie	HR: 18,65 [5,84; 59,62] < 0,001	

Endpunkt	Behandlungseffekt/ Effektschätzer [95%-KI] p-Wert ^{a, b, c, d}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	HR: 0,35 [0,22; 0,56] < 0,001	Es wird kein Zusatznutzen abgeleitet.
<p><u>Analyse der Wirksamkeitsendpunkte und der patientenberichteten Endpunkte:</u></p> <p>a: RR mit dem jeweiligen 95%-KI und zweiseitigem p-Wert wurde mithilfe eines nach Viruslast zu Baseline, Serologiestatus zu Baseline, Region sowie Behandlung oder geplante Behandlung mit bei Studienbeginn (ja, nein), Zeit zwischen Auftreten der Symptome und Gabe der ersten Dosis (≤ 3 Tage, > 3 Tage) sowie Behandlung und der Interaktion zwischen Behandlung*Kovariablen adjustierten Log-Binomial-Modell berechnet. Sobald das Modell nicht konvergierte, wurde das RR nicht adjustiert berechnet.</p> <p>b: Das Ratenverhältnis (Rate Ratio) mit dem zugehörigen 95%-KI und p-Wert wurde mithilfe eines nach Viruslast zu Baseline, Serologiestatus zu Baseline, Region sowie 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) sowie Behandlung und der Interaktion zwischen Behandlung*Kovariablen adjustierten Negativ-Binomial-Modells analysiert. Das adjustierte Regressionsmodell beinhaltet den Haupteffekt der Behandlung, Stratifizierungsfaktoren sowie die logarithmierte Anzahl an Tagen der Nachbeobachtung als Offset-Variable der Patienten. Falls das adjustierte Modell nicht konvergierte, wurden nicht adjustierte Schätzer mit zugehörigem KI und p-Wert berichtet.</p> <p>c: Das HR sowie das 95%-KI und der zugehörige p-Wert wurden mithilfe eines Cox-Proportional-Hazards-Modell adjustiert nach Behandlung, Viruslast zu Baseline, Serologiestatus zu Baseline, Region sowie 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) sowie Behandlung und der Interaktion zwischen Behandlung*Kovariablen berechnet. Patienten ohne Ereignis wurden bis zu Tag 28 oder bis zum letzten bekannten Lebenstag zensiert. Sollte das HR nicht berechenbar sein, wurde das nicht adjustierte RR als Effektmaß dargestellt.</p> <p><u>Analyse der Verträglichkeit:</u></p> <p>d: Das HR sowie das 95%-KI und der zugehörige p-Wert wurden mithilfe eines Cox-Proportional-Hazards-Modells ohne Adjustierung nach Kovariable berechnet. Die Analyse basierte auf UE, die am oder vor der Visite zu Tag 34 begannen. Sollte das HR nicht berechenbar sein, wurde das nicht adjustierte RR als Effektmaß dargestellt.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; EQ-5D VAS: Euro Quality of Life 5 Dimensions – visuelle Analogskala; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire</p>		

Mortalität

Gesamtmortalität

Die Gesamtmortalität stellt aufgrund der entscheidenden Bedeutung für den Patienten und der eindeutigen Definition einen validen und patientenrelevanten Endpunkt dar. Somit ist die durch diesen Endpunkt erfasste Verlängerung des Überlebens ein wesentliches Therapieziel.

In der Studie EPIC-HR sind im Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm keine Patienten verstorben. Im Placebo-Arm sind zu Tag 28 12 Patienten (1,2 %) und zu Woche 24 15 Patienten (1,6 %) verstorben. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir für die Gesamtmortalität (Tag 28 - RR [95%-KI]: 0,04 [0,00; 0,69]; $p = 0,027$; Woche 24 - RR [95%-KI]: 0,03 [0,00; 0,55]; $p = 0,017$). Es ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.**

Nirmatrelvir/Ritonavir stellt damit eine sehr wirksame Therapiemöglichkeit dar und trägt zu einer Verlängerung des Überlebens klinisch relevant bei.

Morbidität

COVID-19-bedingte Aufenthalte in medizinischen Einrichtungen

Die Aufnahme in ein Krankenhaus erfolgt dann, wenn die Symptome von solchem Ausmaß sind, dass eine ambulante Behandlung nicht mehr ausreichend ist. Die Patienten sind durch die Hospitalisierung in ihrem Wohlbefinden deutlich eingeschränkt. Schwere Verläufe von COVID-19 müssen auf der Intensivstation behandelt werden und führen so zu starken Belastungen für die Patienten. Deswegen ist die Verringerung der COVID-19-bedingten Aufenthalte in medizinischen Einrichtungen anzustreben und für den Patienten direkt relevant.

Der Anteil an Patienten mit COVID-19-bedingten Hospitalisierungen war im Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm sehr viel geringer als im Placebo-Arm (Nirmatrelvir/Ritonavir: 10 Ereignisse; Placebo: 61 Ereignisse). Für die Rate der COVID-19-bedingten Hospitalisierungen lag ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir (Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,17 [0,09; 0,33]; $p < 0,001$) vor. Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Die Ergebnisse zeigen den bedeutsamen Vorteil für die Patienten durch die Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir auf. Eine Vermeidung der Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 ist für Patienten von großer Relevanz, da die Patienten eine Klinikeinweisung oftmals als große Belastung erleben.

Krankheitsbedingte Symptome

Die Symptome von COVID-19 werden vom Patienten direkt wahrgenommen. Länger anhaltenden Symptome oder eine Verschlechterung der Symptomatik sind demzufolge Nachteile für Patienten und somit direkt patientenrelevant.

Für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome betrug die mediane Dauer im Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm 16 Tage und 20 Tage im Placebo-Arm. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Patienten im Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm (HR [95%-KI]: 1,29 [1,16; 1,47]; $p < 0,001$). Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen**.

In Bezug auf die 11 Symptome Myalgie, Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden, Schüttelfrost, Husten, heißes oder fiebriges Gefühl, Kopfschmerzen, verstopfte oder laufende Nase, Halsschmerzen, Fatigue, Verlust des Geruchsinnes und Verlust des Geschmacksinns lag für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir vor.

Für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) betrug die mediane Dauer im Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm 7 Tage und 10 Tage im Placebo-Arm. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für

Patienten im Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm (HR [95%-KI]: 1,26 [1,07; 1,49]; $p = 0,007$). Es ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

In Bezug auf die 5 Symptome Myalgie, Husten, heißes oder fiebriges Gefühl, sowie für Verlust des Geruchssinnes und Verlust des Geschmackssinnes lag für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Einzelsymptome (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir vor.

Für den Endpunkt Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome betrug die mediane Dauer 20 Tage für Patienten, die mit Nirmatrelvir/Ritonavir behandelt wurden. Der Median wurde im Placebo-Arm nicht erreicht. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir (HR [95%-KI]: 1,28 [1,13; 1,46]; $p < 0,001$). Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen**.

Bei Betrachtung der 11 Symptome Myalgie, Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden, Schüttelfrost, Husten, heißes oder fiebriges Gefühl, Kopfschmerzen, verstopfte oder laufende Nase, Halsschmerzen, Fatigue, Verlust des Geruchssinnes, Verlust des Geschmackssinnes für den Endpunkt Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil bei der Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir.

Für den Endpunkt Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) betrug die mediane Dauer im Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm 19 Tage. Der Median wurde im Placebo-Arm nicht erreicht. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir (HR [95%-KI]: 1,45 [1,18; 1,78]; $p < 0,001$). Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

In Bezug auf die 5 Symptome heißes oder fiebriges Gefühl, Kopfschmerzen, Fatigue sowie für Verlust des Geruchssinnes und Verlust des Geschmackssinnes lag für den Endpunkt Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Einzelsymptome (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir vor.

Bei der Verschlechterung des Status in einem oder mehreren Symptomen lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm und Placebo-Arm vor (RR [95%-KI]: 1,02 [0,98; 1,07], $p = 0,323$).

Für das Auftreten schwerer Symptome lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm und Placebo-Arm vor (RR [95%-KI]: 1,01 [0,92; 1,11], $p = 0,804$)

Bei Betrachtung der Einzelsymptome wurde für Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden und für heißes oder fiebriges Gefühl ein statistisch signifikant geringeres Risiko einer Verschlechterung im Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm gezeigt. Aufgrund der geringfügigen Effekte wird jedoch kein Zusatznutzen abgeleitet.

Bei der Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir ist ein deutlicher Vorteil für die Endpunkte Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome und Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome zu verzeichnen, sowohl für Symptome jeglichen Schweregrades zu Studienbeginn als auch für schwere Symptome zu Studienbeginn. Eine Verbesserung der Symptomatik bedeutet für Patienten ein gesteigertes körperliches und psychisches Wohlbefinden.

Die Langzeit-COVID-19-Symptome wurden untersucht und weisen numerische Vorteile für Nirmatrelvir/Ritonavir gegenüber Placebo auf. Die Ergebnisse hierzu finden sich in Anhang 4-G.

Global Impression Questions (Symptomatik)

Krankheitssymptome werden von Patienten als Beschwerden wahrgenommen und können eine erhebliche Belastung darstellen. Durch eine rasche Linderung der durch COVID-19 auftretenden Symptome können Patienten zügig zum gewohnten Gesundheitszustand zurückkehren.

Für die Global Impression Questions (Rückkehr zum gewohnten Gesundheitszustand) – Verbesserung um 1 Punkt ausgehend von der Erhebung zu Studienbeginn und für die Global Impression Question (COVID-19-bedingte Symptome) – Verbesserung um 1 Punkt ausgehend von der Erhebung zu Studienbeginn zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir. Aufgrund der geringfügigen Effekte wird jedoch kein Zusatznutzen abgeleitet.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Fragebogen EQ-5D erfasst den aktuellen Gesundheitszustand durch eine patientenindividuelle Einschätzung und wird daher als patientenrelevant erachtet.

Für den Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Verbesserung um ≥ 15 Punkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

Lebensqualität

WPAI-COVID-19 (Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten)

COVID-19 und die damit verbundenen Krankheitssymptome und Quarantänemaßnahmen führen zu Beeinträchtigungen in der Lebensqualität und bei der Ausübung von Alltagsaktivitäten. Mittels des Fragebogens WPAI-COVID-19 wird die Bewältigung der üblichen Tätigkeiten durch den Patienten beurteilt und ist damit direkt patientenrelevant.

Für den WPAI-COVID-19 (Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten) zeigte sich für die Verbesserung um ≥ 15 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

Global Impression Questions (Lebensqualität)

Die Symptome von COVID-19 haben nachteilige Auswirkungen auf die Lebensqualität und Aktivitäten des täglichen Lebens. Die Patienten können sozial, familiär und beruflich eingeschränkt sein.

Für die Global Impression Questions (Rückkehr zu üblichen Aktivitäten) zeigte sich für die Verbesserung um 1 Punkt ausgehend von der Erhebung zu Studienbeginn kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

Insgesamt ergibt sich für die Wirksamkeitsendpunkte ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Die Erhebung von UE erlaubt die Bewertung des Toxizitätsprofils eines Arzneimittels und stellt für die Nutzen-Risiko-Abwägung eine Notwendigkeit dar. Ereignisse, die Patienten unmittelbar erleben und berichten, sind als patientenrelevant zu erachten.

Es wurden für die Gesamtrate der UE jeglichen DAIDS-Grades und für die Gesamtrate der UE, die temporär zum Therapieabbruch oder zu einer Reduzierung der Dosierung führten, jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungsarmen beobachtet. Ein Zusatznutzen ist daher für diese Endpunkte nicht belegt.

Für die Gesamtrate schwerer UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Nirmatrelvir/Ritonavir gegenüber Placebo (HR [95%-KI]: 0,47 [0,33; 0,67], $p < 0,001$). Es ergibt sich daher ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Für die Gesamtrate SUE zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Nirmatrelvir/Ritonavir gegenüber Placebo (HR [95%-KI]: 0,26 [0,15; 0,44], $p < 0,001$). Es ergibt sich daher ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Es hatte kein Patient im Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm ein UE, das zum Tod führte, während im Placebo-Arm 13 Patienten (1,3 %) ein solches UE hatten. Ein Patient wurde zu Tag 3 hospitalisiert und verstarb an Tag 32.

Für die Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir (HR [95%-KI]: 0,42 [0,24; 0,74], $p = 0,003$). Es ergibt sich daher ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Insgesamt hatte die Verabreichung von Nirmatrelvir/Ritonavir bezüglich der Gesamtraten der UE keinen negativen Effekt gegenüber Placebo.

Es ergab sich für kein spezifisches UE ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen.

Bei der Bewertung der UE nach SOC und PT wurden Vorteile für Nirmatrelvir/Ritonavir im Vergleich zu Placebo in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen beobachtet. Nachteile für Nirmatrelvir/Ritonavir gegenüber Placebo lagen in der SOC Erkrankungen des Nervensystems (Gesamt und PT Dysgeusie) vor. Insbesondere die Vorteile, die sich in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigten, untermauern die sehr gute Wirksamkeit von Nirmatrelvir/Ritonavir. Das UE Dysgeusie, für das sich auf PT-Ebene ein Nachteil ergab, findet sich auch in den in Deutschland erfassten Symptomen für COVID-19-Fälle gemäß den Angaben des RKI wieder.

Zusammenfassend wird deshalb für Nirmatrelvir/Ritonavir ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für die UE abgeleitet. Die UE auf SOC/ PT-Ebene werden zur Ableitung des Zusatznutzens nicht herangezogen.

Gesamtbetrachtung zum Zusatznutzen

Mit Nirmatrelvir/Ritonavir steht ein antivirales Arzneimittel zur oralen Anwendung gegen COVID-19 zur Verfügung, das sich in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Phase-II/ III-Studie als wirksam und gut verträglich erwiesen hat. Eine wirksame Behandlung in der frühen Phase von COVID-19 kann die Zeit bis zur Genesung verkürzen und das Fortschreiten der Infektion zu einer schweren Erkrankung sowie Krankenhausaufenthalt und Tod verhindern [48]. Für die Patienten im betrachteten Anwendungsgebiet, bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf besteht, ist es von besonderer Bedeutung, die klinische Progression der Erkrankung zu verhindern. Aufgrund der guten Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit hat die WHO eine starke Empfehlung für die Nutzung von Nirmatrelvir/Ritonavir für Patienten mit hohem Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf ausgesprochen [42]. Zudem deuten in-vitro Daten darauf hin, dass Nirmatrelvir/Ritonavir eine antivirale Aktivität gegenüber der Omikron-Variante sowie weiteren Varianten von SARS-CoV-2 aufweist [57-60].

Unter Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir ergaben sich deutliche statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile gegenüber Placebo hinsichtlich des Gesamtüberlebens, der COVID-19-bedingten Hospitalisierungen und der COVID-19-bedingten medizinischen Kontakte. Hospitalisierung bedeutet, dass sich die Symptomatik erheblich verschlechtert hat, sodass eine ambulante Versorgung der Patienten nicht mehr möglich ist. Patienten nehmen die Verschlimmerung des Krankheitsverlaufs direkt wahr und sind durch den Krankenhausaufenthalt wesentlich eingeschränkt. Des Weiteren waren unter Gabe von Nirmatrelvir/Ritonavir keine Todesfälle in der Studie zu verzeichnen.

Es zeigte sich zudem ein klarer Vorteil zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir im Vergleich zu Placebo bei der Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome und bei der Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome, sowohl für Symptome jeglichen Schweregrades zu Studienbeginn als auch für schwere Symptome zu Studienbeginn. So konnte bei Verabreichung von Nirmatrelvir/Ritonavir die Zeit, bis sich eine anhaltende Linderung bzw. ein anhaltender vollständiger Rückgang der Symptome einstellte, deutlich verkürzt werden.

Dies ist direkt patientenrelevant, da hieraus für den Patienten eine schnellere Rückkehr zu Alltagsaktivitäten sowie ein verbessertes Wohlbefinden folgen.

Hinsichtlich der UE zeigten sich überwiegend Vorteile zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir bzw. keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Nirmatrelvir/Ritonavir- und Placebo-Arm. Hierdurch belegen die Ergebnisse ein ausgezeichnetes Verträglichkeitsprofil für den Wirkstoff Nirmatrelvir/Ritonavir.

Insgesamt ergeben sich für Nirmatrelvir/Ritonavir in der Studie EPIC-HR zahlreiche deutliche statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile. Nirmatrelvir/Ritonavir erweist sich somit als sehr wirksam, sicher sowie verträglich und zeigt eine Überlegenheit bezüglich der patientenrelevanten Therapieziele. Damit kann mit Nirmatrelvir/Ritonavir als oral verfügbares antivirales Arzneimittel das Risiko einer Hospitalisierung oder eines Todesfalls gegenüber Placebo für Patienten mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf deutlich gesenkt werden. Aufgrund seines günstigen Nutzen-Risiko-Profiles stellt Nirmatrelvir/Ritonavir eine neue und sehr gute Therapieoption zur Behandlung von Patienten mit COVID-19 dar. Deswegen wird ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Nirmatrelvir/Ritonavir zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, abgeleitet.

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

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

Tabelle 4-103: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln	Beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen

indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Paxlovid™ 150 mg + 100 mg Filmtabletten. Stand: Januar 2022.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2021-B-351. 2022.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 6.1. 2022. Verfügbar unter:

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>. [Zugriff am: 31.03.2022]
4. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc.* 2006;94(4):451-5.
 5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. In Kraft getreten am 23. März 2022. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2777/VerfO_2021-12-16_iK-2022-03-23.pdf. [Zugriff am: 31.03.2022]
 6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Bosutinib (neues Anwendungsgebiet: neu diagnostizierte Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie in der chronischen Phase). 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5449/2018-11-22_AM-RL-XII_Bosutinib_D-355_TrG.pdf. [Zugriff am: 11.05.2022]
 7. de Azevedo JR, Montenegro WS, Rodrigues DP, de CSSC, Araujo VF, de Paula MP, et al. Long-term cognitive outcomes among unselected ventilated and non-ventilated ICU patients. *J Intensive Care.* 2017;5:18.
 8. Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, Morandi A, Thompson JL, Pun BT, et al. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1306-16.
 9. Azoulay E, Vincent J-L, Angus DC, Arabi YM, Brochard L, Brett SJ, et al. Recovery after critical illness: putting the puzzle together—a consensus of 29. *Critical Care.* 2017;21(1):296.
 10. Myhren H, Ekeberg O, Tøien K, Karlsson S, Stokland O. Posttraumatic stress, anxiety and depression symptoms in patients during the first year post intensive care unit discharge. *Crit Care.* 2010;14(1):R14.
 11. Nikayin S, Rabiee A, Hashem MD, Huang M, Bienvenu OJ, Turnbull AE, et al. Anxiety symptoms in survivors of critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry.* 2016;43:23-9.
 12. Parker AM, Sricharoenchai T, Raparla S, Schneck KW, Bienvenu OJ, Needham DM. Posttraumatic stress disorder in critical illness survivors: a metaanalysis. *Crit Care Med.* 2015;43(5):1121-9.
 13. Koster-Brouwer ME, Rijdsdijk M, van Os WKM, Soliman IW, Slooter AJC, de Lange DW, et al. Occurrence and Risk Factors of Chronic Pain After Critical Illness. *Critical Care Medicine.* 2020;48(5):680-7.
 14. Vrettou CS, Mantziou V, Vassiliou AG, Orfanos SE, Kotanidou A, Dimopoulou I. Post-Intensive Care Syndrome in Survivors from Critical Illness including COVID-19 Patients: A Narrative Review. *Life (Basel).* 2022;12(1).
 15. Rasulo FA, Piva S, Latronico N. Long-term complications of COVID-19 in ICU survivors: what do we know? *Minerva Anesthesiol.* 2022;88(1-2):72-9.
 16. Heesakkers H, van der Hoeven JG, Corsten S, Janssen I, Ewalds E, Simons KS, et al. Clinical Outcomes Among Patients With 1-Year Survival Following Intensive Care Unit Treatment for COVID-19. *JAMA.* 2022;327(6):559-65.
 17. 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: 31.03.2022]
18. Roche Pharma AG. Baloxavir marboxil (Xofluza®). Modul 4 A. Behandlung einer unkomplizierten Influenza bei Patienten ab 12 Jahren. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4461/2021-02-15_Modul4A_Baloxavir-marboxil.pdf. [Zugriff am: 31.03.2022]
 19. 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 Baloxavir marboxil (Influenza, ≥ 12 Jahre) 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7743/2021-08-05_AM-RL-XII_Baloxavir-marboxil_D-626_TrG.pdf. [Zugriff am: 12.05.2022]
 20. Rofail D, McGale N, Im J, Rams A, Przydzial K, Mastey V, et al. Development and Content Validation of the Symptoms Evolution of COVID-19: A Patient-Reported Electronic Daily Diary in Clinical and Real-World Studies. medRxiv. 2021.
 21. Robert Koch-Institut (RKI). Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19. Stand: 26.11.2021. 2021. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html;jsessionid=E5C0C0DE398A059107466B5B7B61D2F8.internet061?nn=13490888. [Zugriff am: 13.05.2022]
 22. Rana R, Tripathi A, Kumar N, Ganguly NK. A Comprehensive Overview on COVID-19: Future Perspectives. Front Cell Infect Microbiol. 2021;11:744903.
 23. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. EClinicalMedicine. 2021;38:101019.
 24. World Health Organization (WHO). COVID-19 Clinical Management: Living Guidance. 2021. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1394399/retrieve>. [Zugriff am: 13.05.2022]
 25. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V (DEGAM). S2e-Leitlinie - SARS-CoV-2/Covid-19-Informationen & Praxishilfen für niedergelassene Hausärztinnen und Hausärzte. 2022. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-054l_S2e_SARS-CoV-2-Covid-19-Informationen-Praxishilfen-Hausaerztinnen-Hausaerzte_2022-02_2.pdf. [Zugriff am: 13.05.2022]
 26. McArthur L, Sakthivel D, Ataide R, Chan F, Richards JS, Narh CA. Review of Burden, Clinical Definitions, and Management of COVID-19 Cases. Am J Trop Med Hyg. 2020;103(2):625-38.
 27. EuroQoL Group. EQ-5D-5L User Guide - Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. 2019. Verfügbar unter: <https://euroqol.org/wp-content/uploads/2021/01/EQ-5D-5LUserguide-08-0421.pdf>. [Zugriff am: 31.03.2022]
 28. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). Qual Life Res. 2011;20(10):1727-36.
 29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss zu Dolutegravir/Lamivudin. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-477/2020-02-06_Geltende-Fassung_Dolutegravir-Lamivudin_D-465.pdf. [Zugriff am: 31.03.2022]

30. Reilly M.A. Reilly Associates: WPAI General Information. Updated April 2019. 2019. Verfügbar unter: http://www.reillyassociates.net/wpai_general.html. [Zugriff am: 04.04.2022]
31. Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics*. 1993;4(5):353-65.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Erenumab (Aimovig®). Novartis Pharma GmbH. Modul 4 A. Migräneprophylaxe bei erwachsenen Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2733/2018-10-22_Modul4A_Erenumab.pdf. [Zugriff am: 04.04.2022]
33. Meys R, Delbressine JM, Goertz YMJ, Vaes AW, Machado FVC, Van Herck M, et al. Generic and Respiratory-Specific Quality of Life in Non-Hospitalized Patients with COVID-19. *J Clin Med*. 2020;9(12).
34. Schlitt A, Schultz K, Platz T. AWMF-Leitlinie: Rehabilitation nach einer COVID-19-Erkrankung. *Dtsch Arztebl*. 2021;118((15)):A-774 / B-648.
35. Müller K, Zwingmann K, Auerswald T, Berger I, Thomas A, Schultz AL, et al. Rehabilitation and Return-to-Work of Patients Acquiring COVID-19 in the Workplace: A Study Protocol for an Observational Cohort Study. *Front Rehabil Sci*. 2022;2:754468.
36. Hufner K, Tymoszuk P, Ausserhofer D, Sahanic S, Pizzini A, Rass V, et al. Who Is at Risk of Poor Mental Health Following Coronavirus Disease-19 Outpatient Management? *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:792881.
37. Salman D, Vishnubala D, Le Feuvre P, Beaney T, Korgaonkar J, Majeed A, et al. Returning to physical activity after covid-19. *BMJ*. 2021;372:m4721.
38. International Council on Harmonisation (ICH). Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice E6(R2). 2016. Verfügbar unter: https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf. [Zugriff am: 01.03.2022]
39. National Institutes of Health (NIH) COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. 2022. Verfügbar unter: <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>. [Zugriff am: 16.05.2022]
40. World Health Organization (WHO) Working Group on the Clinical Characterisation and Management of COVID-19 infection. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(8):e192-e7.
41. Feldt T, Guggemos W, Heim K, Lübbert C, Mikolajewska A, Niebank M, et al. Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger am Robert Koch-Institut. Hinweise zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19. Stand: 06.04.2022. 2022. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/Stakob/Stellungnahmen/Stellungnahme-Covid-19_Therapie_Diagnose.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 05.05.2022]
42. World Health Organization (WHO). Therapeutics and COVID-19: Living Guideline. 2022. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1419047/retrieve>. [Zugriff am: 05.05.2022]
43. ClinicalTrials.gov. NCT04960202 - A Study of PF-07321332/Ritonavir in Nonhospitalized High Risk Adult Participants With COVID-19. 2022. Verfügbar unter:

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04960202?term=C4671005&draw=2&rank=1>. [Zugriff am: 23.05.2022]
44. EU-CTR. 2021-002895-38 - A Phase 2/3 Efficacy And Safety Study Of PF-07321332/Ritonavir in Nonhospitalized High Risk Adult Participants With COVID-19. 0000. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2021-002895-38/ES>. [Zugriff am: 23.05.2022]
 45. ICTRP. JPRN-jRCT2031210267 - A Study of PF-07321332/Ritonavir in Nonhospitalized High Risk Adult Participants With COVID-19. 2022. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/?TrialID=JPRN-jRCT2031210267>. [Zugriff am: 23.05.2022]
 46. ICTRP. NCT04960202 - EPIC-HR: Study of Oral PF-07321332/Ritonavir Compared With Placebo in Nonhospitalized High Risk Adults With COVID-19. 2022. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT04960202>. [Zugriff am: 23.05.2022]
 47. Pfizer Inc. An Interventional Efficacy and Safety, Phase 2/3, Double-Blind, 2-Arm Study to Investigate Orally Administered PF-07321332/Ritonavir Compared With Placebo in Nonhospitalized Symptomatic Adult Participants With COVID-19 Who are at Increased Risk of Progressing to Severe Illness. C4671005 Clinical Study Report (EPIC-HR). 2022.
 48. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2022;386(15):1397-408.
 49. PFIZER PHARMA GmbH. Zusatzauswertungen zur Studie C4671005 (EPIC-HR). 2022.
 50. Robert Koch-Institut (RKI). COVID-19-Fälle nach Meldewoche und Geschlecht sowie Anteile mit für COVID-19 relevanten Symptomen, Anteile Hospitalisierter/Verstorbener und Altersmittelwert/-median. 2022. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Daten/Klinische_Aspekte.html;jsessionid=D77E35883312D873B6AC3804CAA05D8A.internet101?nn=13490888. [Zugriff am: 01.06.2022]
 51. Robert Koch-Institut (RKI). Hinweise zur Testung von Patienten auf Infektion mit dem neuartigen Coronavirus SARS-CoV-2. Stand: 07.03.2022. 2022. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Vorl_Testung_nCoV.html;jsessionid=F049A1F918D99E15FC8C325B9994010A.internet112?nn=13490888#doc13490982bodyText9. [Zugriff am: 13.05.2022]
 52. Bender R, Lange S, Ziegler A. [Multiple testing]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2007;132 Suppl 1:e26-9. Multiples Testen.
 53. 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]
 54. 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: 31.03.2022]
 55. Paul-Ehrlich-Institut (PEI). COVID-19-Impfstoffe – Übersicht über in Europa zugelassene oder im Zulassungsprozess befindliche Impfstofftypen. 2021. Verfügbar unter: <https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/bulletin->

- [arzneimittelsicherheit/einzelartikel/2021-covid-19-impfstoffe-zulassung.pdf?blob=publicationFile&v=4](#). [Zugriff am: 31.03.2022]
56. Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA). COVID-19 treatments: authorised. 2022. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/treatments-covid-19/covid-19-treatments-authorised>. [Zugriff am: 31.03.2022]
 57. 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.
 58. Li P, Wang Y, Lavrijsen M, Lamers MM, de Vries AC, Rottier RJ, et al. SARS-CoV-2 Omicron variant is highly sensitive to molnupiravir, nirmatrelvir, and the combination. *Cell Res*. 2022;32(3):322-4.
 59. 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.
 60. Vangeel L, Chiu W, De Jonghe S, Maes P, Slechten B, Raymenants J, et al. Remdesivir, Molnupiravir and Nirmatrelvir remain active against SARS-CoV-2 Omicron and other variants of concern. *Antiviral Res*. 2022;198:105252.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Embase Classic+Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	29.04.2022	
Zeitsegment	1947 to 2022 April 28	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006- Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(PF-07321332 or PF 07321332 or PF07321332).mp.	49
2	(Nirmatrelvir).mp.	76
3	(Paxlovid).mp.	78
4	(2628280-40-8).rn.	13
5	1 or 2 or 3 or 4	147
6	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	2075109
7	5 and 6	24

Datenbankname	Ovid MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions®	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	29.04.2022	
Zeitsegment	1946 to April 28, 2022	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006- Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(PF-07321332 or PF 07321332 or PF07321332 or 2628280-40-8).mp.	37
2	(Nirmatrelvir).mp.	87
3	(Paxlovid).mp.	44
4	1 or 2 or 3	115
5	randomi#ed controlled trial.pt. or randomi#ed.mp. or placebo.mp.	1060681
6	4 and 5	13

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	29.04.2022	
Zeitsegment	März 2022	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(PF-07321332 or PF 07321332 or PF07321332 or 2628280-40-8).mp.	13
2	(Nirmatrelvir).mp.	1
3	(Paxlovid).mp.	0
4	1 or 2 or 3	14

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	12.04.2022
Suchstrategie	PF-07321332 OR PF 07321332 OR PF07321332 OR 2628280-40-8 [Intervention]
Treffer	18

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	12.04.2022
Suchstrategie	PF-07321332 OR (PF 07321332) OR PF07321332 OR 2628280-40-8
Treffer	4

Studienregister	WHO International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	12.04.2022
Suchstrategie	PF-07321332 OR PF 07321332 OR PF07321332 OR 2628280-40-8
Treffer	17

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
(1)	NCT04381936	Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 12.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04381936	A3 Abweichende Vergleichstherapie
(2)	NCT04756531	STUDY OF PF-07321332 IN HEALTHY PARTICIPANTS. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 12.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04756531	A1 Abweichende Population
(3)	NCT04909853	Renal Impairment Study of PF-07321332 Boosted With Ritonavir in Adult Participants With Renal Impairment and in Healthy Participants With Normal Renal Function.. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 12.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04909853	A1 Abweichende Population
(4)	NCT04962022	Drug-Drug Interaction Study Assessing Effect of Itraconazole on PF-07321332/Ritonavir in Healthy Participants. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 12.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04962022	A1 Abweichende Population
(5)	NCT04962230	Drug-Drug Interaction Study Assessing Effect of Carbamazepine on PF-07321332 Boosted With Ritonavir. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 12.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04962230	A1 Abweichende Population
(6)	NCT05005312	Study to Estimate the Effects of Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics (PK) of PF-07321332. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 12.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05005312	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(7)	NCT05011513	Evaluation of Protease Inhibition for COVID-19 in Standard-Risk Patients (EPIC-SR).. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 12.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05011513	A7 Abweichender Publikationstyp
(8)	NCT05032950	Drug-Drug Interaction Study to Estimate the Effect of PF-07321332/Ritonavir and Ritonavir on Midazolam in Healthy Participants. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 12.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05032950	A1 Abweichende Population
(9)	NCT05047601	A Study of a Potential Oral Treatment to Prevent COVID-19 in Adults Who Are Exposed to Household Member(s) With a Confirmed Symptomatic COVID-19 Infection. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 12.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05047601	A1 Abweichende Population
(10)	NCT05064800	PF-07321332/Ritonavir and Ritonavir on Dabigatran Study in Healthy Participants. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 12.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05064800	A1 Abweichende Population
(11)	NCT05129475	Food Effect Study to Evaluate the Effect of High-Fat Meal on the Relative Bioavailability of PF-07321332 Boosted With Ritonavir in Healthy Adult Participants. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 12.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05129475	A1 Abweichende Population
(12)	NCT05178654	Study to Investigate the Mass Balance, Metabolism, and Excretion of [14C]PF-07321332 in Healthy Male Participants.. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 12.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05178654	A1 Abweichende Population
(13)	NCT05261139	EPIC-Peds: Study of Oral PF-07321332 (Nirmatrelvir)/Ritonavir in Nonhospitalized COVID-19 Pediatric Patients at Risk for Severe Disease. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 12.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05261139	A1 Abweichende Population
(14)	NCT05263895	Relative Bioavailability Study of 4 Different Formulations of PF-07321332 Relative to the Commercial Tablet Formulation. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 12.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05263895	A3 Abweichende Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(15)	NCT05263908	General Investigation for PAXLOVID PACK. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 12.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05263908	A5 Abweichender Studientyp
(16)	NCT05263921	Relative Bioavailability Study of PF-07321332/Ritonavir Oral Powder Relative to the Commercial Tablets in Healthy Participants. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 12.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05263921	A1 Abweichende Population
(17)	NCT05321394	Non-inferiority Trial on Treatments in Early COVID-19. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 12.04.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05321394	A3 Abweichende Vergleichstherapie
EU-CTR			
(18)	2021-002857-28	AN INTERVENTIONAL EFFICACY AND SAFETY, PHASE 2/3, DOUBLE-BLIND, 2 ARM STUDY TO INVESTIGATE ORALLY ADMINISTERED PF 07321332/RITONAVIR COMPARED WITH PLACEBO IN NONHOSPITALIZED SYMPTOMATIC ADULT PARTI [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 12.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002857-28	A7 Abweichender Publikationstyp
(19)	2021-002894-24	A PHASE 2/3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, PLACEBO CONTROLLED STUDY TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF 2 REGIMENS OF ORALLY ADMINISTERED PF-07321332/RITONAVIR IN PREVENTING SYMPTOMATI [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 12.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002894-24	A1 Abweichende Population
(20)	2022-000075-39	A PHASE 2/3, INTERVENTIONAL SAFETY, PHARMACOKINETICS, AND EFFICACY, OPEN-LABEL, MULTI-CENTER, SINGLE-ARM STUDY TO INVESTIGATE ORALLY ADMINISTERED PF-07321332 (NIRMATREL VIR)/RITONAVIR IN NONHOSPITAL [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 12.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000075-39	A5 Abweichender Studientyp
ICTRP			
(21)	DRKS00027838	Assessment of the perpetrator effects of short-term low-dose ritonavir, used as boosting agent in the anti-SARSCoV2 drug Paxlovid® (COVID-19), on the pharmacokinetics of relevant potential victim drugs in healthy volunteers. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 12.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00027838	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(22)	EUCTR2021-002857-28-ES	A Phase 2/3 Efficacy and Safety Study of PF-07321332/Ritonavir in Nonhospitalized Low-Risk Adult Participants With COVID-19. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 12.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002857-28-ES	A7 Abweichender Publikationstyp
(23)	EUCTR2021-002894-24-ES	A Phase 2/3 Postexposure Prophylaxis Study of PF-07321332/Ritonavir in Household Contacts of a Patient With COVID-19. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 12.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002894-24-ES	A1 Abweichende Population
(24)	JPRN-jRCT2031210274	A Study of PF-07321332/Ritonavir in Non-hospitalized Low-Risk Adult Participants With COVID-19. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 12.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210274	A1 Abweichende Population
(25)	JPRN-jRCT2031210349	A Post-Exposure Prophylaxis Study of PF-07321332/Ritonavir in Adult Household Contacts of an Individual with Symptomatic COVID-19. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 12.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210349	A1 Abweichende Population
(26)	NCT04756531	STUDY OF PF-07321332 IN HEALTHY PARTICIPANTS. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 12.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04756531	A1 Abweichende Population
(27)	NCT04909853	Renal Impairment Study of PF-07321332 Boosted With Ritonavir in Adult Participants With Renal Impairment and in Healthy Participants With Normal Renal Function. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 12.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04909853	A1 Abweichende Population
(28)	NCT04962022	Drug-Drug Interaction Study Assessing Effect of Itraconazole on PF-07321332/Ritonavir in Healthy Participants. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 12.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04962022	A1 Abweichende Population
(29)	NCT04962230	Drug-Drug Interaction Study Assessing Effect of Carbamazepine on PF-07321332 Boosted With Ritonavir. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 12.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04962230	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(30)	NCT05005312	Study to Estimate the Effects of Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics (PK) of PF-07321332. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 12.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05005312	A1 Abweichende Population
(31)	NCT05011513	A Study of PF-07321332/Ritonavir in Non-hospitalized Low-Risk Adult Participants With COVID-19. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 12.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05011513	A7 Abweichender Publikationstyp
(32)	NCT05032950	Drug-Drug Interaction Study to Estimate the Effect of PF-07321332/Ritonavir and Ritonavir on Midazolam in Healthy Participants. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 12.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05032950	A1 Abweichende Population
(33)	NCT05047601	A Post-Exposure Prophylaxis Study of PF-07321332/Ritonavir in Adult Household Contacts of an Individual With Symptomatic COVID-19. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 12.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05047601	A1 Abweichende Population
(34)	NCT05064800	PF-07321332/Ritonavir and Ritonavir on Dabigatran Study in Healthy Participants. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 12.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05064800	A1 Abweichende Population
(35)	NCT05129475	Food Effect Study to Evaluate the Effect of High-Fat Meal on the Relative Bioavailability of PF-07321332 Boosted With Ritonavir in Healthy Adult Participants. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 12.04.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05129475	A1 Abweichende Population

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-104 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-104 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-104 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EPIC-HR (C4671005)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Der Zweck der Studie ist die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Nirmatrelvir/Ritonavir für die Behandlung von nicht hospitalisierten, symptomatischen erwachsenen Patienten mit COVID-19, die ein erhöhtes Risiko für das Fortschreiten hin zu einer schweren Erkrankung haben.</p> <p>Die primäre zu testende Hypothese ist, ob zwischen Nirmatrelvir/Ritonavir und Placebo ein Unterschied im Anteil der Teilnehmer mit COVID-19-bedingter Krankenhausaufenthalte oder Tod jeglicher Ursache bis Tag 28 besteht oder nicht.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multinationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase II/III-Studie mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Protokoll:</p> <p>Amendment 1 (02 Juli 2021)</p> <ol style="list-style-type: none"> Entfernen des Endpunkts zum COVID-19-Schweregrad-Ranking. Der sekundäre Endpunkt im Zusammenhang mit Arztbesuchen umfasst nun auch Krankenhausaufenthalte. Schema-Fußnote wurde aktualisiert. Hinzunahme von drei Global Impression Questions, die dem ePRO täglich hinzugefügt werden sollten und, wenn möglich, auch von den Patienten der Sentinel-Kohorte beantwortet werden sollten. Das Zeitfenster für einen positiven RT-PCR-Test in den Einschlusskriterien wurde auf 5 Tage geupdated. Neuer Wortlaut für Ausschlusskriterium: Jede vor der aktuellen Krankheitsperiode bestätigte SARS-CoV-2-Infektion, die durch einen molekularen Test (Antigen oder Nukleinsäure) aus einer beliebigen Probensammlung bestimmt wurde. Erläuterungen zum Text im Statistikteil. Update der Definition der mITT1-Population. <p>Amendment 2 (02 August 2021)</p> <ol style="list-style-type: none"> Der primäre Estimand wurde dahingehend geändert, den Einschluss von Teilnehmern, die keine Behandlung oder geplante Behandlung mit monoklonalen Antikörpern gegen COVID-19 zu Studienbeginn hatten und ≤ 3 Tage nach Ausbruch von COVID-19 behandelt wurden. Ein zentraler sekundärer Wirksamkeitsendpunkt (Anteil der Teilnehmer mit COVID-19-bedingtem

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Krankenhausaufenthalt oder Tod jeglicher Ursache bis Tag 28) wurde hinzugefügt.</p> <p>11. Der Stichprobenumfang sollte von 2.260 auf ca. 3.000 Teilnehmer erhöht werden.</p> <p>12. Anleitung zum Versand von Studienmedikamenten per Kurier und Temperaturüberwachung für den Bodentransport hinzugefügt.</p> <p>13. Wortlaut wurde hinzugefügt, um zu verdeutlichen, dass die Studie entblindet wurde, nachdem alle Teilnehmer die Tag 34-Visite abgeschlossen haben.</p> <p>14. mITT-Population wurde hinzugefügt, welches die Teilnehmer umfasst, keine Behandlung oder geplante Behandlung mit monoklonalen Antikörpern gegen COVID-19 zu Studienbeginn hatten und ≤ 3 Tage nach Ausbruch von COVID-19 behandelt wurden.</p> <p>15. Population der primären Wirksamkeitsanalyse wurde von mITT1 zu mITT geändert. Ein zentraler sekundärer Wirksamkeitsendpunkt wurde hinzugefügt und mit dem mITT1-Analyseset durchgeführt.</p> <p>16. Die Rekrutierung von Teilnehmern, bei denen COVID-19-Symptome > 3 Tage vor der Randomisierung auftraten, hat schätzungsweise etwa 25 % betragen und wurde auf etwa 1.000 Teilnehmer beschränkt.</p> <p>17. Aktualisierte Gesamtstichprobengröße (von 2.260 auf etwa 3.000 Teilnehmer).</p> <p>18. Das Alter der postmenopausalen weiblichen Personen, die beim Screening einen FSH-Test benötigen, wurde von unter 60 Jahren auf unter 50 Jahre aktualisiert, um der SoA zu entsprechen.</p> <p>19. Länderspezifische Leitlinien für Japan zu Ausschlusskriterium #6 hinzugefügt.</p> <p>Amendment 3 (26 Oktober 2021)</p> <p>20. Korrektur in der Beschreibung der ersten Zwischenanalyse, um zu zeigen, dass sie eher auf Wirksamkeit und Nichtwirksamkeit als auf Wirksamkeit und Sicherheit ausgerichtet war.</p> <p>21. Analyse des/r primäre(n) Endpunkt(e)/ Estimand(s): Update, um die Primäranalyse einzuschließen, die für beide geplante Zwischenanalysen durchgeführt wurde.</p> <p>22. Update zur Beschreibung der Stichprobengröße: Um eine Abbrecherquote von 5 % zu berücksichtigen, wurde nach etwa 1.870 Patienten die Rekrutierung beendet, sodass mindestens 1.779 Patienten für die Primäranalyse berücksichtigt werden können.</p> <p>23. Die Stichprobengröße erhöhte sich von ca. 3.000 Teilnehmern auf ca. 3.100 Teilnehmer aufgrund der Hinzunahme einer zweiten Interimanalyse.</p> <p>24. Erläuterungen im Text zur PK-Probensammlung zu Tag 1 und Tag 5.</p> <p>25. Erläuterungen zu Schwangerschaft zu Behandlungsende wurde hinzugefügt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>26. Hinzufügen von Erläuterungen im Text: Gezielte körperliche Untersuchungen bei den persönlichen Visiten zu Tage 14 und Tag 34 und Behandlungsende (vor Tag 34).</p> <p>27. Überprüfung des Studientagebuchs durch das Personal an Tag 1 und Tag 3 hinzugefügt, um zu gewährleisten, dass während der ersten Tage der Studie ein Review stattfand.</p> <p>28. Text zu Fußnoten hinzugefügt, um klarzustellen, dass telemedizinische Besuche nach Ermessen des Prüfarztes persönlich durchgeführt werden können.</p> <p>29. Hinzufügen von Erläuterungen im Text: Das E-DMC war für die Überwachung der Sicherheit der Teilnehmer in regelmäßigen Abständen während der gesamten Dauer der Studie und für die Bewertung der Wirksamkeit und Vergeblichkeit zum Zeitpunkt der Zwischenanalysen verantwortlich.</p> <p>30. Die Anforderung zum Abbruch der Studienintervention, wenn ein Teilnehmer während des aktiven Behandlungszeitraums ins Krankenhaus eingeliefert wird, wurde entfernt.</p> <p>31. Sollte ein Teilnehmer ins Krankenhaus eingeliefert werden, kann die Studienintervention nach Möglichkeit und basierend auf der medizinischen Beurteilung des Prüfarztes weiterhin durchgeführt werden.</p> <p>Amendment 4 (20 November 2021)</p> <p>32. Die zweite Zwischenanalyse bei 70 % wurde entfernt und die Stichprobengröße aktualisiert, um sie aufgrund des Entfernens der zweiten Interimsanalyse von 3.100 auf etwa 3.000 Teilnehmer zu senken.</p> <p>33. Die Rekrutierung sollte beendet werden, wenn ca. 1.717 Teilnehmer für die Primäranalyse zur Verfügung standen.</p> <p>34. Zwischenanalysen: Zweite Interimsanalyse wurde entfernt. Als Folge wurde der Schwellenwert der 45 %-Interimsanalyse aktualisiert und ein Satz bezüglich der Schwellenwerte am Ende der Studie hinzugefügt.</p> <p>SAP:</p> <p>Amendment 1 (12 Oktober 2021)</p> <p>1. Aufgrund der Unsicherheit über die Auswirkung der Zeit vom Auftreten der Symptome relativ zu Beginn der Behandlung auf die Wirksamkeit einer antiviralen Therapie, wurde eine Änderung des primären Analysesets vorgenommen. Das primäre Analyse-Set (mITT) wurde verfeinert und umfasste nur noch diejenigen Patienten, die spätestens ≤ 3 Tage nach Auftreten der COVID-19-Symptome (mITT) behandelt wurden.</p> <p>Amendment 2 (26 Oktober 2021)</p> <p>2. Aufnahme einer zusätzlich geplanten Zwischenanalyse zur Wirksamkeit und Futilität, die durchgeführt werden sollte, nachdem etwa 70 % der Patienten im mITT-Analyse-Set die Beurteilung zu Tag 28 abgeschlossen hatten (d. h. 28 Tage</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>nach der Randomisierung).</p> <p>Amendment 3 (06 Dezember 2021)</p> <p>3. Entfernen der sekundären Interimanalyse (70 % Interimanalyse), da das Ziel der 45 % Interimanalyse erreicht wurde.</p> <p>4. Aufnahme einer von der FDA geforderten Sensitivitätsanalyse.</p> <p>5. Zusätzliche Analysen für schwere spezifische COVID-19-Symptome.</p> <p>6. Aufnahme von Subgruppenanalysen für die mITT- und mITT1-Population.</p> <p>7. Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten, die in Brasilien eingeschlossen wurden, wurde Brasilien zu Rest der Welt hinzugefügt.</p> <p>8. Es wurden Sensitivitätsanalysen hinzugefügt, bei der Patienten von Site1470 ausgeschlossen wurden.</p> <p>9. Es wurden Sensitivitätsanalysen hinzugefügt, bei der alle Daten aus Indien ausgeschlossen wurden.</p> <p>10. Aktualisierung der Stichprobengröße aufgrund des Entfernens der sekundären Interimsanalyse.</p> <p>Amendment 4 (10 Dezember 2021)</p> <p>11. Abschnitt 4 wurde aufgrund der von der FDA geforderten Änderungen der mITT-, mITT1- und mITT2-Population angepasst.</p> <p>Amendment 5 (28 April 2022)</p> <p>12. Hinzufügung weiterer Wirksamkeitsanalysen zu Woche 12 und Woche 24 sowie weitere Erläuterungen zu Analysen.</p>
4	Probanden/ Patienten	
4a	Ein-/ Ausschlusskriterien der Probanden/ Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten, die 18 Jahre oder älter zum Zeitpunkt des Screening-Besuchs sind (bzw. das länderspezifische Mindestalter für die Einwilligung, wenn > 18 Jahre): <ol style="list-style-type: none"> a. Frauen im gebärfähigen Alter konnten teilnehmen. b. Alle Patienten mussten sich verpflichten, eine hochwirksame Methode zur Empfängnisverhütung zu verwenden. 2. Eine durch RT-PCR bestätigte SARS-CoV-2-Infektion, die mithilfe einer beliebigen Probe, die innerhalb von 5 Tagen vor der Randomisierung entnommen wurde, bestätigt wurde. 3. Erstmaliges Auftreten von Symptomen innerhalb von 5 Tagen vor dem ersten Tag der Randomisierung und mindestens ein Symptom, dass am Tag der Randomisierung auftrat. 4. Mindestens ein Merkmal oder zugrundeliegende Grunderkrankung, die mit einem erhöhten Risiko für die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Entstehung eines schweren COVID-19-Verlaufs verbunden ist:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. ≥ 60 Jahre b. BMI > 25 c. Derzeitiger Raucher (Rauchen innerhalb der letzten 30 Tage) und eine Vorgeschichte von mindestens 100 Zigaretten im Leben) d. Immunsuppressive Erkrankung oder immunsuppressive Therapie (z. B. Knochenmark- oder Organtransplantation) oder längere Anwendung immunschwächender Medikamente: <ol style="list-style-type: none"> i. Kortikosteroide ≥ 20 mg täglich für mindestens 14 aufeinanderfolgende Tage innerhalb der letzten 30 Tage vor Studienbeginn. ii. Behandlung mit Biologika (z. B. Infliximab, Ustekinumab), Immunmodulatoren (z. B. Methotrexat, 6MP, Azathioprin) oder eine Krebs-Chemotherapie innerhalb der letzten 90 Tage vor Studienbeginn. iii. HIV-Infektion mit einer CD4-Zellzahl < 200 mm³ und einer Viruslast von weniger als 400 Kopien/ml e. Chronische Lungenerkrankung (bei Asthma ist eine täglich verordnete Therapie erforderlich) f. Bekannte Diagnose von Bluthochdruck g. Herz-Kreislauf-Erkrankung wie folgendermaßen definiert: Herzinfarkt, Schlaganfall, TIA, HF, Angina pectoris (verordnet mit Nitroglyzerin), CABG, PCI, Karotis-Endarteriektomie und Aortenbypass h. Typ 1 oder Typ 2 Diabetes mellitus i. Chronische Nierenerkrankung, falls der Patient nicht unter Ausschlusskriterium #5 fällt j. Sichelzellanämie k. Neurologische Entwicklungsstörungen (z. B. zerebrale Lähmung, Down-Syndrom) oder andere Bedingungen, die medizinische Komplexitäten mit sich bringen (z. B. genetische oder metabolische Syndrome und kongenitale Anomalien) l. Aktive Krebserkrankung einschließlich behandlungsbedürftiger Krebsarten (Ausnahme lokalisierter Hautkrebs), sofern die Behandlung nicht zu den verbotenen Arzneimitteln gehören, die während der Studiendauer verabreicht werden müssen m. Medizintechnologische Abhängigkeiten (z. B. CPAP [nicht COVID-19-bedingt]). <p>5. Patienten, die in der Lage waren, alle geplanten Untersuchungen, den Behandlungsplan, Labortests, Anpassungen des Lebensstils und andere Studienabläufe einzuhalten.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>6. Die Patienten waren in der Lage sein, eine Einwilligungserklärung zu unterzeichnen, welche die Einhaltung der in der ICD und im Studienbericht genannten Anforderungen beschreibt.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vorangegangener Krankenhausaufenthalt zur medizinischen Behandlung von COVID-19. 2. Zum Zeitpunkt des Screenings notwendiger Krankenhausaufenthalt oder ein voraussichtlich notwendiger Krankenhausaufenthalt innerhalb von 48 Stunden nach Randomisierung nach Einschätzung des Prüfarztes. 3. Eine frühere, bereits bestätigte SARS-CoV-2-Infektion, die durch einen molekularen Test (Antigen oder Nukleinsäure) aus einer beliebigen Probensammlung festgestellt wurde. 4. Bekannte aktive Lebererkrankung (außer nichtalkoholische Lebersteatose), einschließlich chronischer oder aktiver Hepatitis-B- oder -C-Infektion, primäre biliäre Zirrhose, Child-Pugh Klasse B oder C, oder akutes Leberversagen. 5. Dialysepatient oder bekannte mittelschwere bis schwere Niereninsuffizienz (eGFR < 45ml/min/1,73 m² innerhalb von sechs Monaten vor dem Screening-Besuch) 6. Bekannte HIV-Infektion mit einer Viruslast von mehr als 400 Kopien/ml oder Einnahme von verbotenen Medikamenten zur HIV-Behandlung. 7. Vermutete oder bestätigte gleichzeitig aktive systemische Infektion (Ausnahme COVID-19), die die Bewertung des Ansprechens auf die Studienintervention beeinträchtigen könnte. 8. Jegliche Komorbidität, die einen Krankenhausaufenthalt und/ oder eine Operation innerhalb von 7 Tagen vor Studienbeginn erforderlich machte, oder innerhalb von 30 Tagen vor Studienbeginn vom Prüfarzt als lebensbedrohlich eingestuft wurde. 9. Vorgeschichte einer Überempfindlichkeit oder vom Prüfarzt festgestellte Kontraindikation gegenüber einem Bestandteil der Studienintervention. 10. Andere medizinische oder psychiatrische Erkrankungen, einschließlich kürzlich zurückliegender (innerhalb des letzten Jahres) oder aktive Suizidgedanken/ Verhaltensweisen oder Laboranomalien, die das Risiko eines Studienabbruchs erhöhen, oder, die nach Ermessen des Prüfarztes, für eine Teilnahme an der Studie ungeeignet erscheinen ließen. 11. Derzeitige oder erwartete Einnahme von Medikamenten oder Substanzen, die in hohem Maß von CYP3A4 abhängig sind, und bei denen erhöhte Plasmakonzentrationen mit schwerwiegenden und/ oder lebensbedrohlichen Ereignissen während der Behandlung und für bis zu 4 Tage nach der letzten Dosis von Nirmatrelvir/Ritonavir verbunden sein können. 12. Die gleichzeitige Einnahme von Medikamenten oder Substanzen, die starke Induktoren von CYP3A4 sind, ist

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>innerhalb von 28 Tagen vor der ersten Dosis von Nirmatrelvir/Ritonavir und während der Studienbehandlung untersagt.</p> <p>13. Erhalt oder geplanter Erhalt von rekonvaleszentem COVID-19 Plasma.</p> <p>14. Erhalt oder geplanter Erhalt einer Dosis eines SARS-CoV-2 Impfstoffes 34 Tage vor Studienbesuch.</p> <p>15. War nicht bereit, auf die Teilnahme an einer klinischen Studie mit einem Prüfpräparat oder -gerät, einschließlich solcher für COVID-19-Therapeutika, mit langfristigen Nachuntersuchungen zu verzichten.</p> <p>16. Vorherige Verabreichung eines Prüfpräparats oder Impfstoffes innerhalb von 30 Tagen oder 5 Halbwertszeiten der zuvor verabreichten Studienintervention.</p> <p>17. Bekannte vorherige Teilnahme an dieser Studie oder einer anderen Studie mit Nirmatrelvir.</p> <p>18. Bekannte Vorgeschichte mit einer der folgenden Abweichungen in klinischen Labortests:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. AST oder ALT Level $\geq 2,5 \times \text{ULN}$ b. Gesamt Bilirubin $\geq 2 \times \text{ULN}$ c. Absolute Neutrophilenzahl $< 1000/\text{mm}^3$ d. GFR $< 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ innerhalb von 6 Monaten nach dem Screening unter Verwendung der Kreatinin-basierten CKD-EPI Formel. <p>19. Sauerstoffsättigung von $< 92 \%$ bei Raumluft im Ruhezustand innerhalb von 24 h vor Randomisierung.</p> <p>20. Schwangere oder stillende Frauen.</p> <p>21. Mitarbeiter des Prüfzentrums oder Pfizer Mitarbeiter, die direkt an der Durchführung der Studie beteiligt sind, Mitarbeiter des Prüfzentrums, die anderweitig unter der Aufsicht des Prüfers stehen, sowie deren Familienangehörige.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	343 Studienzentren in Argentinien (8), Brasilien (26), Bulgarien (30), Indien (19), Japan (10), Kolumbien (8), Malaysia (4), Mexiko (18), Polen (7), Puerto Rico (3), Russland (9), Spanien (10), Südafrika (28), Südkorea (7), Taiwan (5), Thailand (3), Tschechien (4), Türkei (16), Ukraine (17), Ungarn (6) und Vereinigte Staaten (105)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Prüfintervention:</u></p> <p>Prüfфарznei: Nirmatrelvir/Ritonavir</p> <p>Administration: Nirmatrelvir 150 mg Tabletten und 100 mg Ritonavir als Kapsel werden oral für 5 Tage verabreicht. Patienten erhalten 1 Blister Packung mit Nirmatrelvir 150 mg und 1 Flasche mit Ritonavir 100 mg Kapseln. Eine klare Dosieranweisung wird mitgegeben:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 2 Tabletten von Nirmatrelvir 150 mg (insgesamt 300 mg) alle 12 h 2. 1 Kapsel Ritonavir 100 mg alle 12 h <p><u>Kontrollintervention:</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Prüfanzwei: Placebo (0 mg Nirmatrelvir Tabletten & 0 mg Ritonavir Kapsel)</p> <p>Administration: Placebo Tabletten und Placebo Kapsel werden oral für 5 Tage verabreicht. Patienten erhalten 1 Blister Packung mit Placebo Tabletten und 1 Flasche mit Placebo Kapseln. Eine klare Dosieranweisung wird mitgegeben:</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. 2 Tabletten Placebo (0 mg Nirmatrelvir) alle 12 h 4. 1 Kapsel Placebo (0 mg Ritonavir) alle 12 h
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anteil an Patienten mit COVID-19-bedingten Krankenhausaufhalten oder Tod jeglicher Ursache bis zu Tag 28 (mITT-Population) <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Anteil der Teilnehmer mit COVID-19 bedingtem Krankenhausaufenthalt oder Tod jeglicher Ursache bis Tag 28 (mITT1-Population) 3. Anteil an behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen 4. Anteil an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und unerwünschten Ereignissen, die zu vorzeitigen Abbrüchen führten 5. Zeit (Tage) bis zur anhaltenden Linderung und Zeit (Tage) bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang spezifischer COVID-19-Symptome bis Tag 28 6. Anteil an Patienten mit schweren COVID-19-bedingten Symptomen bis Tag 28 7. Dauer eines jeden spezifischen COVID-19 Symptoms bis Tag 28 8. Verschlechterung des Status in einem oder mehreren selbstberichteten COVID-19-bedingten Symptomen bis Tag 28 9. Anteil der Patienten mit einer peripheren Sauerstoffsättigung im Ruhezustand $\geq 95\%$ an Tag 1 und Tag 5 10. Anteil der Todesfälle (jegliche Ursache) bis Woche 24 11. Nirmatrelvir PK in Plasma und gesamten Blut (falls möglich) 12. Viruslast, die über RT-PCR mittels Nasenabstrichen über die Zeit gemessen wurde 13. Anzahl der COVID-19-bedingten medizinischen Kontakte bis Tag 28. 14. Anzahl der Tage im Krankenhaus und auf der Intensivstation bei Patienten mit COVID-19-bedingten Krankenhausaufhalten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Amendments unter Punkt 3b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Studie wurde so konzipiert, dass sie eine statistische Power von 90 % hat, um einen Unterschied von 3,5 % im Anteil der stationären/ verstorbenen Teilnehmer, die in keinem der Behandlungsarme (Nirmatrelvir/Ritonavir versus Placebo) eine therapeutischen COVID-19-mAb erhielten und ≤ 3 Tage nach Beginn der COVID-19-Symptome behandelt wurden, unter Verwendung einer zweiseitigen Fehlerquote 1. Art von 5 % aufzuzeigen.</p> <p>Unter Verwendung von EAST (Version 6.5) für einen 2-Stichprobenanteil-Test wurde die Stichprobengröße, die erforderlich war, um einen Unterschied von 3,5 % mit einer Trennschärfe von 90 % bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 % zu erkennen, auf 1.717 zu randomisierende Teilnehmer festgelegt.</p> <p>Die Rekrutierung von Teilnehmern mit Behandlung oder geplanter Behandlung mit monoklonalen Antikörpern gegen COVID-19 zu Studienbeginn wurde auf etwa 20 % der Teilnehmer geschätzt und auf 25 % aller Teilnehmer begrenzt/ gedeckelt.</p> <p>Die Aufnahme von Teilnehmern, bei denen die COVID-19-Symptome > 3 Tage vor der Randomisierung auftraten, wurde auf etwa 25 % geschätzt und auf ca. 1.000 Teilnehmer begrenzt.</p> <p>Um eine Abbrecherquote von 5 % zu ermöglichen, wurde die Rekrutierung beendet, nachdem ca. 1.717 Teilnehmer für die Primäranalyse verfügbar waren.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine geplante formale Interimsanalyse zur Wirksamkeit und Futilität mit einer erneuten Schätzung der Stichprobengröße wurde durchgeführt, nachdem etwa 45 % der Patienten die Beurteilung am Tag 28 abgeschlossen haben.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zuteilung der Patienten in die entsprechenden Behandlungsgruppen erfolgte mit Hilfe eines IRT-Systems (IWR).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Zuteilung: 1:1</p> <p>Die Randomisierung erfolgte bei Aufnahme in die Studie und wurde stratifiziert nach Region und anschließend nach Behandlung oder geplanter Behandlung mit monoklonalen Antikörpern gegen COVID-19 bei Studienbeginn.</p>
9	Randomisierung, Geheimhaltung der	Mit Hilfe des IWR-Systems wurde jedem Patienten eine einmalige Identifikationsnummer zugeordnet, die in allen der Studien zugehörigen Dokumenten (inkl. dem elektronischen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Prüfbogen (eCRF)) verwendet wurde. Jedem Patienten wurde eine Behandlungsnummer zugeteilt, welche die Verbindung vom Prüfbogen zur verblindeten Behandlungsgruppe darstellt. Die Identifikationsnummern wurden nicht wiederverwendet. Patienten, die aus der Studie ausscheiden, wurden nicht ersetzt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/ Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/ Patienten den Gruppen zu?	Ein IWRS wurde verwendet, um die Patienten den Behandlungsgruppen zuzuweisen. Das Standortpersonal (Studienkoordinator oder benannter Beauftragter) musste Informationen eingeben oder auswählen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf die Benutzer-ID und das Passwort, die Protokollnummer und die Teilnehmernummer. Das Personal vor Ort erhielt dann eine Behandlungszuweisung, eine Randomisierungsnummer und eine DU- oder Behälternummer, sobald die Studienintervention über das IRT-System bereitgestellt wurde. Durch das IRT-System wurde ein Bestätigungsbericht bereitgestellt, der die Teilnehmernummer, die Randomisierungsnummer und die zugewiesene DU- oder Containernummer enthielt. Der Bestätigungsbericht musste in den Dateien der Studienzentrums gespeichert werden.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/ Patienten und/ oder b) diejenigen, die die Intervention/ Behandlung durchführten, und/ oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	35. Verblindet 36. Verblindet 37. Verblindet Patienten und Prüfarzte/ Prüfpersonal waren in Bezug auf den Behandlungsarm verblindet. Die Randomisierungsdaten wurden innerhalb des IWR-Systems verwaltet, dabei war eine Entblindung durch den Prüfarzt in bestimmten Situationen möglich und vorgesehen. Im Normalfall wurden die Randomisierungsdaten erst nach dem Database-Lock offengelegt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Prüfpräparat und Placebo wurden als identische Tabletten bzw. Kapseln in der gleichen Größe, Form und Farbe, sowie in gleicher Dosierung, verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Full Analyses Set (FAS)</u> Alle Patienten, die nach dem Zufallsprinzip der Studienintervention zugewiesen wurden, unabhängig davon, ob die Studienintervention durchgeführt wurde oder nicht. <u>Safety Analyseset (SAS)</u> Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienintervention erhalten haben. Die Teilnehmer wurden nach der Intervention analysiert, die sie tatsächlich erhalten haben. Ein randomisierter Patient, der nicht behandelt wurde, wurde von den Sicherheitsanalysen ausgeschlossen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Modifiziertes Intention-To-Treat Analyseset (mITT)</u> Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienintervention eingenommen haben, ohne eine Behandlung oder geplante Behandlung mit monoklonalen Antikörpern gegen COVID-19 zu Studienbeginn und einer Behandlung ≤ 3 Tage nach Ausbruch von COVID-19. Die Teilnehmer wurden nach der Intervention analysiert, die sie tatsächlich erhalten haben.</p> <p><u>Modifiziertes Intention-To-Treat Analyseset 1 (mITT1)</u> Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienintervention eingenommen haben, ohne eine Behandlung oder geplanten Behandlung mit monoklonalen Antikörpern gegen COVID-19 bei Studienbeginn. Die Teilnehmer wurden nach der Intervention analysiert, die sie tatsächlich erhalten haben.</p> <p><u>Modifiziertes Intention-To-Treat Analyseset 2 (mITT2)</u> Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienintervention eingenommen haben, Die Teilnehmer wurden entsprechend der Studienintervention, zu der sie randomisiert wurden, ausgewertet.</p> <p><u>Per-Protokoll (PP)</u> Alle Patienten der mITT-Population ohne wesentliche Protokollabweichungen, die die Interpretation des primären Wirksamkeitsendpunkts beeinflussen könnten. Die Protokollabweichungen wurden geprüft, um eine Liste der Studienteilnehmer mit signifikanten Abweichungen erstellen zu können, die von der PP-Analyse ausgeschlossen wurden. Die PP-Ausschlusskriterien wurden vor dem Ende der Verblindung endgültig festgelegt. Für die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde die mITT-Population verwendet und dient als primäre Analyse. Eine sekundäre Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkts wurde unter Verwendung der mITT1- und mITT2-Population durchgeführt. Für alle anderen Wirksamkeitsanalysen wurden die mITT-, mITT1- und mITT2-Population verwendet. Die PP-Population wurde in den Analysen des primären Wirksamkeitsendpunkts verwendet. Die Sicherheitsanalyse-Population wurde bei den Analysen der Sicherheitsdaten verwendet. Für die Wirksamkeitsanalyse (mITT-, mITT1- und mITT2-Population) wurde, falls ein Teilnehmer mehrfach in die Studie randomisiert wurde, eine Sensitivitätsanalyse basierend auf IA- und PCD-Wirksamkeitsdaten zum primären Endpunkt und alle Sensitivitätsanalysen zum primären Endpunkt durchgeführt. Die mit der ersten Randomisierung verbundenen Daten wurden in die oben genannten durchgeführten Sensitivitätsanalysen einbezogen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <p>Der Anteil der Teilnehmer mit COVID-19-bedingtem Krankenhausaufenthalt oder Tod aus jeglichen Gründen bis Tag 28 wurde grafisch unter Verwendung von Kaplan-Meier-Plots für jede der Behandlungsgruppen zusammengefasst, die Analysen wurden unter Verwendung der mITT-, mITT1- und der mITT2-Population durchgeführt. Die mit dem primären Endpunkt verbundene Sensitivitätsanalyse wurde unter Verwendung der mITT2-Population durchgeführt. Es wurden vier zusätzliche Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss aller Daten von indischen Standorten für die mITT-Population; • Eine Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss aller Teilnehmer von Standort 1470 für die mITT-, mITT1- und die mITT2-Population; • Eine Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Teilnehmern aus der Sentinel-Kohorte der Studie, die mit einer aktiven Behandlung (3 Dosen von 100 mg) für die mITT-Population behandelt wurden; • Eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse für Teilnehmer mit fehlenden Daten (d. h. Teilnehmer, die keinen Krankenhausaufenthalt im Zusammenhang mit COVID-19 hatten oder aus jeglichem Grund gestorben waren, aber die Studie aufgrund von fehlender Nachverfolgung abgebrochen haben und deren letzte Beobachtung < 28 Tage zurücklag) wurde für die mITT-Population durchgeführt. Für die Sensitivitätsanalyse wurde die folgende Ereignisimputationsmethodik für Endpunkte mit fehlenden Werten implementiert: <ul style="list-style-type: none"> ○ Wenn die letzten beobachteten Daten des Teilnehmers vor Tag 21 lagen, wurde das Ereignis mit dem Tag der letzten beobachteten Daten +1 imputiert. ○ Wenn die letzten beobachteten Daten des Teilnehmers am oder nach Tag 21 lagen, wurde kein Ereignis imputiert und der Teilnehmer wurde zum letzten beobachteten Zeitpunkt zensiert. <p><u>Allgemeine Methoden:</u></p> <p>Alle Daten wurden gemäß Behandlungsgruppe präsentiert. Für Wirksamkeitsendpunkte wurden deskriptive Statistiken bereitgestellt. Die Anzahl der gescreenten, randomisierten Teilnehmer der doppelblinden Behandlungsphase, die die Verabreichung des Studienmedikaments und die Studie abschlossen, wurden auf Basis des FAS dargestellt. Die Gründe aller Abbrüche wurden nach Behandlungsgruppen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zusammengefasst. Demografische Charakteristika zu Baseline und andere Merkmale wurden für das FAS tabelliert und nach Behandlungsgruppe zusammengefasst. Quantitative Variablen wurden durch deskriptive Standardstatistiken (Mittelwert, Standardabweichung, Median und Range) beschrieben und qualitative Variablen werden durch Häufigkeitstabellen mit Anzahl und Anteil in jeder Kategorie (mit den entsprechenden Stichprobenumfängen) zusammengefasst.</p> <p><u>Analysen für binäre Endpunkte:</u></p> <p>Für binäre Endpunkte (d. h. Anteil der Teilnehmer mit COVID-19-bedingter Krankenhauseinweisung oder Tod jeglicher Ursache bis Tag 28, Anteil der Teilnehmer mit schweren spezifischen Symptomen, die COVID-19 zugeschrieben wurden, bis Tag 28, Verschlechterung des Zustands bei einem oder mehreren selbstberichteten COVID-19-bedingten spezifischen Symptome bis Tag 28 und Anteil der Teilnehmer mit Tod (jegliche Ursache) bis Woche 24), wurde der Anteil der Teilnehmer mit einem Ereignis für jede Gruppe zusammengefasst.</p> <p>Der Behandlungsvergleich zwischen den Gruppen wurde als Differenz der Anteile mit ihren 95%-KI unter Verwendung einer ähnlichen Analyseverfahren wie die primären Endpunkte dargestellt.</p> <p><u>Analysen für kontinuierliche Endpunkte:</u></p> <p>Für kontinuierliche Endpunkte (d. h. Viruslast, die über RT-PCR mittels Nasenabstrichen über die Zeit gemessen wurde) wurde ein ANCOVA-Modell verwendet, um die Veränderung vom Ausgangswert zu Tag 1 bis Tag 5 zu analysieren. Eine MMRM-Analyse des Kovarianzmodells wurde verwendet, um die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert über den Zeitverlauf zu analysieren. Geschätzte mittlere Unterschiede zwischen den Behandlungen und ihre jeweiligen 95%-KI und p-Werte wurden berechnet.</p> <p><u>Analysen für kategoriale Endpunkte:</u></p> <p>Für kategoriale Endpunkte (d. h. Anteil der Teilnehmer mit einer peripheren Sauerstoffsättigung im Ruhezustand von $\geq 95\%$ an Tag 1 und Tag 5) wurde der Anteil der Teilnehmer für jede Kategorie für jede Gruppe zusammengefasst und ein Homogenitätstest des OR unter Verwendung des Breslow-Day-Tests durchgeführt.</p> <p><u>Analysen für Zählendpunkte:</u></p> <p>Für Zählendpunkte (d. h. Anzahl der medizinischen Besuche im Zusammenhang mit COVID-19 und Anzahl der Krankenhausaufenthalte/ Besuche auf der Intensivstation)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>wurde eine Analyse mit einem negativ-binomial Regressionsmodell unter Verwendung der logarithmischen Gesamtzahl der Tage der Datenerfassung als Offset-Variable der Teilnehmer durchgeführt und die Differenz der geschätzten Rate wird zur Verfügung gestellt.</p> <p><u>Analysen für Time-to-Event-Endpunkte:</u></p> <p>Für Time-to-Event-Endpunkte (d. h. Zeit bis zur anhaltenden Linderung (Tage) und Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang spezifischer COVID-19-Symptome (Tage) bis Tag 28 und Dauer jedes spezifischen COVID-19-Symptoms) wurden zwei Analysen durchgeführt:</p> <p>(1) die Berechnung eines Cox-Proportional-Hazard- Regressionsmodells, bei dem die Schätzung eines Hazard-Ratios für die Behandlung (Nirmatrelvir/Ritonavir vs. Placebo), das 95%-KI und der p-Wert bestimmt wurden und</p> <p>(2) eine Kaplan-Meier-Analyse, bei der für jede Behandlungsgruppe tabellarische Zusammenfassungen der Kaplan-Meier-Kurven bereitgestellt werden, die den Median und die Quartile liefern. Zusätzlich werden die KM-Kurven grafisch dargestellt.</p> <p><u>Umgang mit fehlenden Daten:</u></p> <p>Für andere fehlende Wirksamkeitsendpunkte als Time-To-Event-Endpunkte wird ein gemischter Ansatz aus baseline observation carried forward (BOCF)/ last observation carried forward (LOCF) verwendet.</p> <p>Für Wirksamkeitsendpunkte im Zusammenhang mit spezifischen COVID-19-Symptomen wurden fehlende Daten zu Studienbeginn als mild eingestuft und ersetzt.</p> <p>Falls ein Teilnehmer die Studie aufgrund von UE oder die Studie zeitgleich aufgrund der mangelnden Wirksamkeit der Behandlung abgebrochen hat, wurde für fehlende Daten BOCF verwendet. Andernfalls wurde für fehlende Daten LOCF verwendet. Bei Daten zur Verträglichkeit wurden fehlende und unvollständige Daten von Programmierern gemäß den Pfizer-Standards gehandhabt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><u>Subgruppenanalysen des primären Endpunkts</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alter (< 65, ≥ 65) 2. Geschlecht 3. Abstammung 4. BMI Kategorie (< 25, 25-29, ≥ 30) 5. Viruslast zu Baseline (< 10⁴ Kopien/ml, ≥ 10⁴ Kopien/ml) und (< 10⁷ Kopien/ml, ≥ 10⁷ Kopien/ml) 6. Serologiestatus zu Baseline (PCR positiv, PCR negativ) 7. Anzahl der Komorbiditäten zu Studienbeginn (0-1, 2-3, ≥ 4)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		8. Gegebenenfalls Virusstamm/ -linie an Tag 1 9. Vorhandensein einer der folgenden Erkrankungen/ Risikofaktoren zu Baseline: <ol style="list-style-type: none"> a. Rauchen b. Diabetes mellitus c. Immunsuppressionsstörungen (einschließlich der Anwendung von Kortikosteroiden, Biologika oder solchen, die sich einer Chemotherapie unterziehen); d. Chronische Lungenerkrankung, die Medikamente erfordert; e. Bluthochdruck (Einnahme von Medikamenten gegen Bluthochdruck); f. Herz-Kreislauf-Erkrankungen; g. Chronische Nierenerkrankung; h. HIV-Infektion; i. Sichelzellanämie; j. Neurologische Entwicklungsstörung; k. Krebserkrankung; l. Medizintechnologische Abhängigkeit.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die <ol style="list-style-type: none"> a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/ Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden 	<u>Nirmatrelvir/Ritonavir</u> a) 1.120 b) 1.120 c) 697 <u>Placebo</u> a) 1.126 b) 1.126 c) 682
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart (Abbildung 75)
14	Aufnahme/ Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der	Studienbeginn (erster Patient randomisiert): 16. Juli 2021 Geplante finale Auswertung des primären Endpunkts (letzter Patient abgeschlossen): 09. Dezember 2021

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Probanden/ Patienten und der Nachbeobachtung	Studienende (Langzeit-Follow-Up): 29. April 2022
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde regulär beendet.

a: nach CONSORT 2010.

6MP: Mercaptopurin; ALT: Alanin Aminotransferase; AST: Aspartat Aminotransferase; BMI: Body Mass Index; CABG: Herzkranzgefäß-Bypass-Transplantation; CKD-EPI: Chronische Nierenerkrankung Epidemiologie; CPAP: Kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck; CYP: Cytochrome P450; eCRF: elektronischer Prüfbogen; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ET: Vorzeitige Beendigung; FAS: Full-Analyses Set; FSH: Follikelstimulierendes Hormon; SoA: Aktivitätszeitplan; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HF: Herzversagen; HIV: Humanes Immundefizienz Virus; CD4: Cluster of Differentiation; ICD: Dokument zur informierten Zustimmung; IRT: Interaktive Response Technologie; IWR: Interaktive webbasierte Response; IWRS: Interaktive webbasierte Response System; mAb: Monoklonaler Antikörper; PCI: Perkutane Koronarintervention; PK: Pharmakokinetik; PP: Per Protokoll; RT-PCR: Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; CoV-2: Corona Virus 2; mITT: Modifiziertes Intention-to-Treat; SAS: Safety-Analyses Set; SOC: System Organ Class; PT: Preferred Terms; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIA: Transistonische Ischämische Attacke; UE: Unerwünschtes Ereignis; MMRM: Mixed-Model-Repeated-Measures; ULN: Obere Grenze der Norm

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

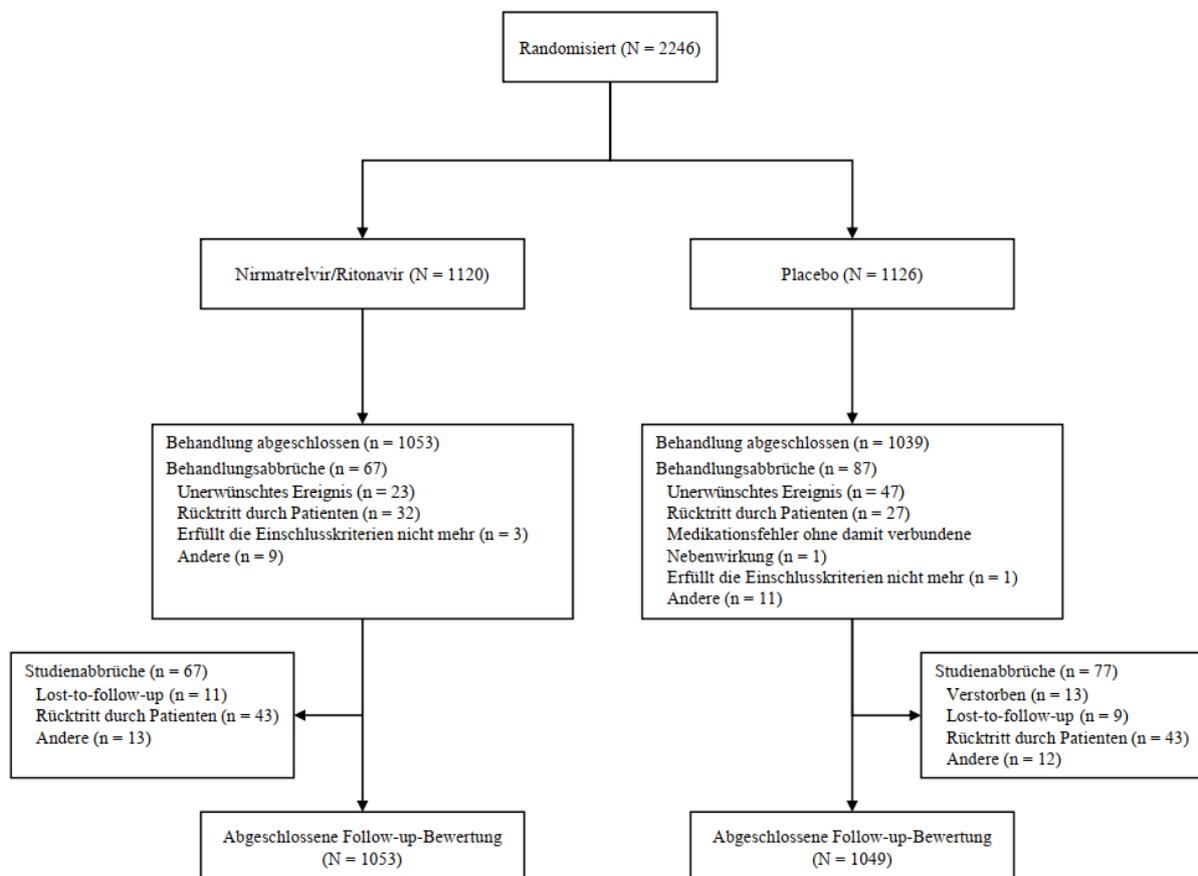


Abbildung 75: Flow-Chart der Patienten in der Studie EPIC-HR

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-105 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie EPIC-HR (C4671005)

Studie: EPIC-HR (C4671005)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll	A
Studienbericht	B
Statistischer Analyseplan	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

Es handelte sich um eine randomisierte Studie (siehe A, B, C).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

Siehe A, B, C

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

Nicht zutreffend.

2.

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

ja **unklar** **nein**

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

Die Zuteilung erfolgte über ein zentrales, unabhängiges IRT System (IWR) und die Studienmedikation bzw. Placebo wurden identisch (als Tablette oder als Kapsel) in gleicher Verpackung verabreicht (siehe A, B, C).

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

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

Nicht zutreffend.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten waren verblindet (siehe A, B, C).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der behandelnde Arzt und das Personal, welches die Studienmedikation bzw. Placebo ausgaben, waren verblindet (siehe A, B, C).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Alle Endpunkte wiesen eine ergebnisunabhängige Berichterstattung auf (siehe A, B, C).

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

ja nein

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

Es gibt keine sonstigen Aspekte, die zu einer Verzerrung führen konnten (siehe A, B, C).

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine multinationale, doppelblinde und placebokontrollierte Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat computerbasiert erzeugt. Die Verdeckung der Gruppenzugehörigkeit erfolgte zentral und unabhängig durch ein IVRS. Patienten und Behandler waren verblindet. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert, somit wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie als niedrig eingestuft. (siehe A, B, C).

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Siehe A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Siehe A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Siehe A, B, C

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

ja nein

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

Es gibt keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrung führen könnten (siehe A, B, C).

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt des Gesamtüberlebens war eindeutig definiert und klar messbar. Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hatte. Bei der Auswertung wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Abweichungen von der im SAP präspezifizierten Methodik waren durch die methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung begründet, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunktes beeinflussen könnten. (siehe A, B, C).

Endpunkt: COVID-19-bedingte Aufenthalte in medizinischen Einrichtungen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Siehe A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

Siehe A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

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

Siehe A, B, C

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

ja **nein**

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

Es gibt keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrung führen konnten (siehe A, B, C).

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt COVID-19-bedingte Aufenthalte in medizinischen Einrichtungen ist eindeutig definiert und klar messbar. Durch das doppelblinde Studiendesign war die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hatte. Bei der Auswertung wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Abweichungen von der im SAP präspezifizierten Methodik waren durch die methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung begründet, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunktes beeinflussen konnten. (siehe A, B, C).

Endpunkt: Krankheitsbedingte Symptome

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Siehe A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

Siehe A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

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

Siehe A, B, C

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

ja **nein**

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

Es gibt keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrung führen konnten (siehe A, B, C).

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die krankheitsbedingten Symptome wurden verblindet durch den Endpunkterheber erhoben und es kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ausgeschlossen werden. Durch das doppelblinde Studiendesign war die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hatte. Bei der Auswertung wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Abweichungen von der im SAP präspezifizierten Methodik waren durch die methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung begründet, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunktes beeinflussen konnten. (siehe A, B, C).

Endpunkt: Global Impression Questions (Symptomatik)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Siehe A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

Siehe A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

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

Siehe A, B, C

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

ja **nein**

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

Es gibt keine sonstigen Aspekte, die zur Verzerrung führen könnten (siehe A, B, C).

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Global Impression Questions (Symptomatik) wurde verblindet durch den Endpunkterheber erhoben und es kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ausgeschlossen werden. Durch das doppelblinde Studiendesign war die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hatte. Bei der Auswertung wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Abweichungen von der im SAP präspezifizierten Methodik waren durch die methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung begründet, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunktes beeinflussen könnten. (siehe A, B, C).

Endpunkt: Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Siehe A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

Siehe A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

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

Siehe A, B, C

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

ja **nein**

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

Es gibt keine sonstigen Aspekte, die zur Verzerrung führen können (siehe A, B, C).

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei dem Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) handelt es sich um einen validierten Fragebogen zum Gesundheitszustand mit eindeutig definierten Fragen. Durch das doppelblinde Studiendesign war die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hatte. Bei der Auswertung wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Abweichungen von der im SAP präspezifizierten Methodik waren durch die methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung begründet, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunktes beeinflussen konnten. (siehe A, B, C).

Endpunkt: WPAI-COVID-19 (Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Siehe A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

Siehe A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

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

Siehe A, B, C

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

ja **nein**

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

Es gibt keine sonstigen Aspekte, die zur Verzerrung führen können (siehe A, B, C).

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der WPAI-COVID-19 (Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten) wurde verblindet durch den Endpunkterheber erhoben und es kann somit eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ausgeschlossen werden. Durch das doppelblinde Studiendesign war die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hatte. Bei der Auswertung wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Abweichungen von der im SAP präspezifizierten Methodik waren durch die methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung begründet, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunktes beeinflussen konnten. (siehe A, B, C).

Endpunkt: Global Impression Questions (Lebensqualität)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Siehe A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

Siehe A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

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

Siehe A, B, C

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

ja **nein**

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

Es gibt keine sonstigen Aspekte, die zur Verzerrung führen können (siehe A, B, C).

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Global Impression Questions (Lebensqualität) wurden verblindet durch den Endpunkterheber erhoben und es kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ausgeschlossen werden. Durch das doppelblinde Studiendesign war die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hatte. Bei der Auswertung wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Abweichungen von der im SAP präspezifizierten Methodik waren durch die methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung begründet, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunktes beeinflussen konnten. (siehe A, B, C).

Endpunkt: Verträglichkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Siehe A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

Siehe A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

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

Siehe A, B, C

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

ja **nein**

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

Es gibt keine sonstigen Aspekte, die zur Verzerrung führen können (siehe A, B, C).

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Unerwünschte Ereignisse wurden verblindet durch den Endpunkterheber erhoben und es kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ausgeschlossen werden. Durch das doppelblinde Studiendesign war die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hatte. Bei der Auswertung wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Abweichungen von der im SAP präspezifizierten Methodik waren durch die methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung begründet, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunktes beeinflussen konnten. (siehe A, B, C).

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergänzende Unterlagen

Siehe separates Dokument.