

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 pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg, 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**

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	9
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	10
4.2 Methodik	16
4.2.1 Fragestellung	16
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	19
4.2.3 Informationsbeschaffung	21
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	21
4.2.3.2 Bibliografische Recherche	22
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken	23
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss	25
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	26
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	26
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	28
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	28
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	28
4.2.5.3 Metaanalysen	29
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	31
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	31
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	32
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	35
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	36
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	36
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	36
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche	38
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	40
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses	40
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	41
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	42
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	42
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	45
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	45
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	46
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT	52

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	54
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	54
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	54
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	55
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	55
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	56
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	58
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	59
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	59
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	59
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	60
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	61
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	62
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	62
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	63
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	64
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	64
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	65
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	66
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	67
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	67
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	67
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	75
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	75
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	75
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	76
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	76
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	76
4.6	Referenzliste.....	78
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Recherche		84
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken		89
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche).....		91
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken).....		92
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		133
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		136

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT für die Nutzenbewertung	12
Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT für die Nutzenbewertung	19
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	37
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	37
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	40
Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	41
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	42
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	43
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	46
Tabelle 4-13: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	50
Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	50
Tabelle 4-15: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
Tabelle 4-16 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	53
Tabelle 4-17: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	53
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	55
Tabelle 4-19: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	56
Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	56

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	57
Tabelle 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	57
Tabelle 4-23: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	60
Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	61
Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	61
Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	61
Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	64
Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	65
Tabelle 4-29: Linderung aller Anzeichen und Symptome bis Tag 28	72
Tabelle 4-30: Ergebnisse zur Verträglichkeit.....	73
Tabelle 4-31: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	75
Tabelle 4-32 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> ...	134
Tabelle 4-33 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>	137

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	39
Abbildung 4-2: Metaanalyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	51

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3CL ^{pro}	<i>3-Chymotrypsin-like Cystein Protease</i>
Abs.	Absatz
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
Bewertungsumfang	Bewertungsumfang sind gemäß Artikel 2 Nummer 9 der Verordnung (EU) 2021/2282 die von den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union gemeinsam in Auftrag gegebenen Parameter für eine gemeinsame klinische Bewertung in Bezug auf Patientenpopulation, Intervention, Komparatoren und gesundheitsbezogene Endpunkte, die im Verfahren nach Artikel 8 Absatz 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 festgelegt werden.
BSC	<i>Best Supportive Care</i>
bzw.	Beziehungsweise
CDC	<i>Center for Disease Control</i>
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus-Krankheit 2019 (<i>Coronavirus Disease 2019</i>)
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CTIS	<i>EU Clinical Trials</i>
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EEIG	<i>European Economic Interest Grouping</i>
EG	Europäische Gemeinschaft
EU	Europäische Union
EU-CTR	<i>EU Clinical Trials Register</i>
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L,

	2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal</i>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
i.v.	Intravenös
kg	Kilogramm
mAB	Monoklonale Antikörper (<i>monoclonal Antibody</i>)
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
mg	Milligramm
MIS-C	<i>Multisystem Inflammatory Syndrome In Children</i>
MMRM	<i>Mixed effect Model Repeat Measurement</i>
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
PIMS	<i>Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrom</i>
PT	<i>Preferred Terms</i> nach MedDRA
RCT	Randomisiert kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
SARS-CoV-2	Schweres akutes respiratorisches Syndrom Coronavirus Typ 2 (<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	<i>Standardised MedDRA Queries</i>
SOC	<i>System Organ Class</i> nach MedDRA
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes UE
TEAE	Während der Behandlung aufgetretenes unerwünschtes Ereignis (<i>Treatment-Emergent Adverse Event</i>)
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von

	Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
WHO	Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organization</i>)
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 0)

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- beziehungsweise Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dokuments auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die Abschnitte 4.2.1 und 4.4, die sich auf die Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext beziehungsweise auf die abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens beziehen, sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt wurde oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 4 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

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 zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bei pädiatrischen Patient:innen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 20 Kilogramm (kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.

Patientenpopulation

Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®) ist indiziert zur Behandlung von COVID-19 bei pädiatrischen Patient:innen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln (1).

Intervention

Die Intervention besteht aus einer oralen Gabe von Nirmatrelvir/Ritonavir entsprechend der Fachinformation. Die empfohlene Dosis für pädiatrische Patient:innen ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 20 bis < 40 kg beträgt 150 mg Nirmatrelvir (eine 150 mg-Tablette) mit 100 mg Ritonavir (eine 100-mg-Tablette) oral alle 12 Stunden über 5 Tage und 300 mg Nirmatrelvir (zwei 150 mg-Tabletten) mit 100 mg Ritonavir (eine 100 mg-Tablette) oral alle 12 Stunden über 5 Tage für pädiatrische Patient:innen ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht ≥ 40 kg (1).

Vergleichstherapie

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat im Rahmen einer Beratung (2) im vorliegenden Anwendungsgebiet von Nirmatrelvir/Ritonavir am 07. Mai 2025 die folgende zVT bestimmt (siehe Modul 3 A Abschnitt 3.1):

- a) Kinder und Jugendliche ab 6 bis \leq 17 Jahre mit einem **Körpergewicht von 20 bis 40 kg**, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln

zVT: *Best Supportive Care* (BSC)

- b) Kinder und Jugendliche ab 6 bis \leq 17 Jahre mit einem **Körpergewicht von mindestens 40 kg**, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln

zVT: Remdesivir.

Zugleich wurde Remdesivir am 06. Juni 2025 auch für die pädiatrische Population im Alter von \geq 4 Wochen und mit einem Körpergewicht von \geq 3 kg bis $<$ 40kg, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, in Europa zugelassen (3, 4). Somit erfüllt Remdesivir nun das Kriterium eine Zulassung für das Anwendungsgebiet zu haben. Die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V läuft zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch.

Aus Sicht von Pfizer ist somit Remdesivir die geeignete zVT für die Gesamtpopulation. Daher werden im vorliegenden Modul 4 A in Ergänzung zu den vom G-BA festgelegten Teilpopulationen, Angaben für die Gesamtpopulation mit der zVT Remdesivir gemacht.

Die Vergleichstherapie besteht aus dem genannten Wirkstoff gemäß Fachinformation.

Endpunkte

Unter der Voraussetzung, dass entsprechende Evidenz verfügbar ist, wird im vorliegenden Modul 4 A der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Nirmatrelvir/Ritonavir anhand der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen abgeleitet.

Studientyp

Zur Beantwortung der Fragestellung wird nach randomisierten kontrollierten klinischen Studien (*Randomized Controlled Trials*, RCT) gesucht, da dieser Studientyp die größte Ergebnissicherheit liefert.

Datenquellen

Mittels den im Abschnitt 4.3.1.1 dokumentierten Literaturrecherchen und Studienregistersuchen konnte keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Nirmatrelvir/Ritonavir für das Anwendungsgebiet pädiatrische Patient:innen ab einem Alter

von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, identifiziert werden.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Um Studien zu charakterisieren, die für die Beantwortung der Fragestellung (siehe Abschnitt 4.2.1) geeignet sind, wurden Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert, die für eine Nutzenbewertung relevant sind. Es wird nach direkt vergleichenden RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Nirmatrelvir/Ritonavir und der zVT im Anwendungsgebiet pädiatrische Patient:innen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, gesucht. Die Selektion von RCT erfolgt anhand der Ein- und Ausschlusskriterien in Tabelle 4-1.

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT für die Nutzenbewertung

#	Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
1	Studienpopulation	Pädiatrische Patient:innen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg, 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 Fachinformation (1)	Keine Therapie mit Nirmatrelvir/Ritonavir gemäß Fachinformation (1)	Gegenstand der Nutzenbewertung und Konsistenz mit der Fachinformation (1)
3	Vergleichstherapie	Gesamtpopulation: <ul style="list-style-type: none"> • <u>Remdesivir</u> Teilpopulation a ^a : <ul style="list-style-type: none"> • <u>BSC</u> Teilpopulation b ^b : <ul style="list-style-type: none"> • <u>Remdesivir</u> 	Keine Therapie mit der festgelegten zVT oder die festgelegten zVT in einer nicht zugelassenen Dosierung	Gesamtpopulation: Remdesivir ist seit Juni 2025 für das gesamte Anwendungsgebiet zugelassen und somit aus Sicht von Pfizer die geeignete zVT für die Gesamtpopulation. Teilpopulationen: Niederschrift Beratungsgespräch (2)
4	Endpunkte ^c	Patientenrelevante Endpunkte bezüglich den Nutzendimensionen:	Nicht patientenrelevante Endpunkte	Auswahl der Nutzendimensionen gemäß §5 Absatz 2 VerfO

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

#	Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
		Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Verträglichkeit.		Verträglichkeit zur Schadensabwägung.
5	Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studie	Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht interventionell sind	Studientyp mit höchster Ergebnissicherheit
6	Studiendauer	Keine Einschränkungen	Keine Einschränkungen	Es wird keine Beschränkung auf Studien einer bestimmten Dauer vorgenommen.
7	Publikationstyp ^d	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: Teilpopulation a) Pädiatrische Patient:innen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von 20 bis 40 kg, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.

b: Teilpopulation b) Pädiatrische Patient:innen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.

c: Auf eine Aufzählung aller möglichen oder wahrscheinlich verwendeten Messinstrumente und Operationalisierungen von Endpunkten wird an dieser Stelle verzichtet.

d: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden.

BSC: *Best Supportive Care*; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; kg: Kilogramm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); VerFO: Verfahrensordnung; z. B.: zum Beispiel; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Nicht zutreffend. Es wurde keine für die Nutzenbewertung relevante Studie identifiziert.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nirmatrelvir/Ritonavir wurden keine relevanten direkt vergleichenden Studien identifiziert.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

COVID-19 verläuft bei Kindern häufig mild und selbst limitierend, dennoch zeigen sich insbesondere bei Patient:innen mit Risikofaktoren wie Vorerkrankungen oder eingeschränkter Immunität teils schwere Krankheitsverläufe bis hin zu einem intensivmedizinischen Behandlungsbedarf. Für dieses vulnerable Patientenkollektiv bedarf es geeigneter therapeutischer Optionen zur Reduktion der Wahrscheinlichkeit schwerer Krankheitsverläufe. Die pädiatrische Indikationserweiterung von Nirmatrelvir/Ritonavir adressiert diesen therapeutischen Bedarf.

Die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit (siehe Abschnitt 4.4.2) von Nirmatrelvir/Ritonavir in der vorliegenden Indikation wird in der multinationalen, multizentrischen, offenen, einarmigen Phase 2/3-Studie EPIC-PEDS (C4671026) untersucht. Die Ergebnisbeschreibung folgt für die gemäß Fachinformation behandelten Kinder und Jugendlichen der Kohorten 1 und 2 basierend auf dem Datenschnitt vom 07. Juni 2024. In der Studie sind keine COVID-19 bedingten Hospitalisierungen oder Todesfälle jeglicher Ursache bis Tag 28 aufgetreten. Weiterhin mussten keine Kinder und Jugendlichen während der Studienbehandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir hospitalisiert werden. Darüber hinaus konnte bei nahezu allen Kindern und Jugendlichen eine Linderung sämtlicher COVID-19-Symptome im Laufe der Studie beobachtet werden. Die Zeit bis zur Linderung betrug im Median 5 Tage. Insgesamt berichteten 18 Kinder und Jugendliche (27,3 %) UE, wobei alle Ereignisse von milder oder moderater Ausprägung waren. Insgesamt war *kein* UE vom Grad ≥ 3 und es traten *keine* schwerwiegenden UE auf. Die Einnahme der Studienmedikation wurde von einem Kind oder Jugendlichen aufgrund eines nicht schwerwiegenden UE dauerhaft abgebrochen, die Studie konnte jedoch fortgeführt werden. Es gab *keine* Studienabbrüche und Unterbrechungen der Studienmedikation aufgrund von UE.

Die Ergebnisse der gemäß Fachinformation behandelten Kohorten 1 und 2 der Zulassungsstudie EPIC-PEDS unterstreichen die Bedeutung von Nirmatrelvir/Ritonavir im vorliegenden Anwendungsgebiet. Fast alle COVID-19-Symptome werden unter einer Therapie mit Nirmatrelvir/Ritonavir gelindert. Es liegt ein gut handhabbares Nebenwirkungsprofil vor, das durch die Anwendung von Nirmatrelvir/Ritonavir bei erwachsenen Patient:innen bereits gut bekannt ist (5). Der Wirkstoff ist bereits seit 2022 zugelassen und wird seitdem bei Erwachsenen eingesetzt, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19 Verlauf zu entwickeln (1). Dementsprechend erfolgt die Anwendung auf Grundlage umfangreicher praktischer Erfahrungen im Therapiealltag sowie basierend auf den evidenzbasierten Empfehlungen der S3-Leitlinie (6–8).

Durch die orale Verabreichung stellt Nirmatrelvir/Ritonavir die erste zugelassene Therapie im Anwendungsgebiet dar, die keine parenterale Verabreichung erfordert. Nirmatrelvir bindet

gezielt an das aktive Zentrum der *3-chymotrypsin-like Cystein Proteinase* (3CL^{pro}), wodurch die virale Replikation und Transkription effektiv gehemmt werden. Infolge dieser Blockade wird die Vermehrung des schweren akuten respiratorischen Syndrom Coronavirus Typ 2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2*; SARS-CoV-2) unterbunden (1). Die 3CL^{pro} ist innerhalb der Familie der Coronaviren hochkonserviert. Strukturelle Veränderungen können die Funktion der Protease und damit die Replikationsfähigkeit des Virus erheblich beeinträchtigen (9, 10). Bisher wurde im klinischen Alltag noch keine Resistenz von SARS-CoV-2 gegenüber Nirmatrelvir beschrieben (11, 12).

Zusammenfassend stellt Nirmatrelvir/Ritonavir daher eine wichtige Therapieoption dar, mit der ein relevanter therapeutischer Bedarf für Kinder und Jugendliche im Anwendungsgebiet gedeckt werden kann.

Für pädiatrische Patient:innen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, konnte für Nirmatrelvir/Ritonavir gegenüber der zVT keine direkt vergleichende Studie identifiziert werden. Daher wird im vorliegenden Anwendungsgebiet für Nirmatrelvir/Ritonavir kein Zusatznutzen gegenüber der zVT abgeleitet.

4.2 Methodik

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

Sofern Angaben zur Methodik im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

Sofern Angaben zur Methodik bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier eingereicht wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

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 (das heißt nicht nur solche, die gegebenenfalls 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.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 formulieren Sie unabhängig von dem im Verfahren der gemeinsamen klinischen Bewertung definierten Bewertungsumfang die vollständige Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext.

Das vorliegende Dossier betrifft die Indikationserweiterung für Nirmatrelvir/Ritonavir im Anwendungsgebiet pädiatrische Patient:innen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein

erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln. Darüber hinaus ist 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, zugelassen (1). Ziel des vorliegenden Moduls 4 A ist die Beurteilung des Zusatznutzens von Nirmatrelvir/Ritonavir hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte für die Behandlung pädiatrischer Patient:innen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, im Vergleich zur zVT.

Patientenpopulation

Nirmatrelvir/Ritonavir ist indiziert zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen und pädiatrischen Patient:innen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln (1). Im vorliegenden Modul 4 A wird die Patientenpopulation der Anwendungsgebietserweiterung pädiatrische Patient:innen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, untersucht.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat im vorliegenden Anwendungsgebiet von Nirmatrelvir/Ritonavir zwei Teilpopulationen bestimmt (2) (siehe Modul 3A, Abschnitt 3.1):

- Teilpopulation a) Kinder und Jugendliche ab 6 bis ≤ 17 Jahre mit einem **Körpergewicht von 20 bis 40 kg**, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln
- Teilpopulation b) Kinder und Jugendliche ab 6 bis ≤ 17 Jahre mit einem **Körpergewicht von mindestens 40 kg**, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln

Im vorliegenden Modul 4 A werden – in Ergänzung zu den vom G-BA festgelegten Teilpopulationen – Angaben für die Gesamtpopulation gemacht.

Intervention

Die Intervention besteht aus einer oralen Gabe von Nirmatrelvir/Ritonavir entsprechend der Fachinformation. Die empfohlene Dosis für pädiatrische Patient:innen ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 20 bis < 40 kg beträgt 150 mg Nirmatrelvir (eine 150 mg-Tablette) mit 100 mg Ritonavir (eine 100-mg-Tablette) oral alle 12 Stunden über 5 Tage und 300 mg Nirmatrelvir (zwei 150 mg-Tabletten) mit 100 mg Ritonavir (eine 100 mg-Tablette) oral alle 12 Stunden über 5 Tage für pädiatrische Patient:innen ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht ≥ 40 kg (1).

Vergleichstherapie

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat im Rahmen einer Beratung (2) im vorliegenden Anwendungsgebiet von Nirmatrelvir/Ritonavir am 07. Mai 2025 die folgende zVT bestimmt (siehe Modul 3 A Abschnitt 3.1):

- Für Teilpopulation a) Kinder und Jugendliche ab 6 bis ≤ 17 Jahre mit einem **Körpergewicht von 20 bis 40 kg**, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln

zVT: BSC

- Teilpopulation b) Kinder und Jugendliche ab 6 bis ≤ 17 Jahre mit einem **Körpergewicht von mindestens 40 kg**, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln

zVT: Remdesivir

Zugleich wurde Remdesivir am 06. Juni 2025 auch für die pädiatrische Population im Alter von ≥ 4 Wochen und mit einem Körpergewicht von ≥ 3 kg bis < 40 kg, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, in Europa zugelassen (3, 4). Somit erfüllt Remdesivir nun das Kriterium eine Zulassung für das Anwendungsgebiet zu haben. Die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V läuft zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch.

Aus Sicht von Pfizer ist somit Remdesivir die geeignete zVT für die Gesamtpopulation. Daher werden im vorliegenden Modul 4 A in Ergänzung zu den vom G-BA festgelegten Teilpopulationen, Angaben für die Gesamtpopulation mit der zVT Remdesivir gemacht.

Die Vergleichstherapie besteht aus dem genannten Wirkstoff gemäß Fachinformation.

Endpunkte

Unter der Voraussetzung, dass entsprechende Evidenz verfügbar ist, wird im vorliegenden Modul 4 A der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Nirmatrelvir/Ritonavir anhand der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit abgeleitet.

Studientypen

Zur Beantwortung der Fragestellung wird nach RCT gesucht, da dieser Studientyp die größte Ergebnissicherheit liefert.

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 (zum Beispiel unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Sofern Informationen zu Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT für die Nutzenbewertung

#	Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
1	Studienpopulation	Pädiatrische Patient:innen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg, 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 Fachinformation (1)	Keine Therapie mit Nirmatrelvir/Ritonavir gemäß Fachinformation (1)	Gegenstand der Nutzenbewertung und Konsistenz mit der Fachinformation (1)
3	Vergleichstherapie	Gesamtpopulation: <ul style="list-style-type: none"> • <u>Remdesivir</u> Teilpopulation a ^a : <ul style="list-style-type: none"> • <u>BSC</u> Teilpopulation b ^b : <ul style="list-style-type: none"> • <u>Remdesivir</u> 	Keine Therapie mit der festgelegten zVT oder die festgelegten zVT in einer nicht zugelassenen Dosierung	Gesamtpopulation:

#	Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
				Remdesivir ist seit Juni 2025 für das gesamte Anwendungsgebiet zugelassen und somit aus Sicht von Pfizer die geeignete zVT für die Gesamtpopulation. Teilpopulationen: Niederschrift Beratungsgespräch (2)
4	Endpunkte ^c	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 Studie	Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht interventionell sind	Studientyp mit höchster Ergebnissicherheit
6	Studiendauer	Keine Einschränkungen	Keine Einschränkungen	Es wird keine Beschränkung auf Studien einer bestimmten Dauer vorgenommen.
7	Publikationstyp ^d	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.

#	Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
	<p>a: Teilpopulation a) Pädiatrische Patient:innen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von 20 bis 40 kg, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.</p> <p>b: Teilpopulation b) Pädiatrische Patient:innen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.</p> <p>c: Auf eine Aufzählung aller möglichen oder wahrscheinlich verwendeten Messinstrumente und Operationalisierungen von Endpunkten wird an dieser Stelle verzichtet.</p> <p>d: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden.</p> <p>BSC: <i>Best Supportive Care</i>; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; kg: Kilogramm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); VerFO: Verfahrensordnung; z. B.: zum Beispiel; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

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).

Sofern Angaben zur Methodik der Informationsbeschaffung im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

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 Recherche

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

Eine bibliografische Recherche 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 Recherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

Die bibliografische Recherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren Datenbanken (zum Beispiel EMBASE, PsycINFO et cetera) 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 gegebenenfalls Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (zum Beispiel 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 Recherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (zum Beispiel Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Die Suche nach relevanten Publikationen zu Nirmatrelvir/Ritonavir im Anwendungsgebiet pädiatrische Patient:innen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, erfolgte am 06. Oktober 2025 in den folgenden Literaturdatenbanken:

- EMBASE
- 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 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (13) empfohlene Wong-Filter verwendet (14). Weiterhin wird die Suche in den beiden Datenbanken eingeschränkt auf eine pädiatrische Population. Dafür wird der validierte Filter nach Leclercq et al. verwendet (15). Durch die Verwendung dieses Filters wird vermieden, dass pädiatrische Studien im Anschluss an die Suche von Hand gefiltert werden müssen. Dieser Ansatz wurde vom G-BA bereits selbst verfolgt (16–18). 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 4.3.1.1.2 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 drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken National Library of Medicine (US) Clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Clinical Trials Information System (CTIS)

(<https://euclinicaltrials.eu/>), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) durchgeführt werden.

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) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche 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 (zum Beispiel Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Suche in Studienregistern nach Studien des zu bewertenden Arzneimittels Nirmatrelvir/Ritonavir erfolgte am 06. Oktober 2025 in folgenden Registern:

- ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov)
- International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal der Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*, WHO) (<https://trialsearch.who.int/>)
- EU-Clinical Trials Register (EU-CTR) (<http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search>)
- EU Clinical Trials (CTIS) (<https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en>)

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 06. Oktober 2025 in folgenden Datenbanken eine Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu dem zu bewertenden Wirkstoff Nirmatrelvir/Ritonavir:

- Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu/>)
- Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) (<https://portal.dimdi.de/amguifree/am/search.xhtml>)

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss

Die Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 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 Gemeinsamen Bundesausschusses werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a 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 Gemeinsamen Bundesausschusses einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 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 Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 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 (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei 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 Gemeinsamen Bundesausschusses genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

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

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Am 06. Oktober 2025 erfolgte eine Suche auf der Internetseite des G-BA nach dem zu bewertenden Wirkstoff Nirmatrelvir/Ritonavir. 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.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die in der bibliografischen Literaturrecherche, der Studienregistersuche und auf der Internetseite des G-BA identifizierten Publikationen bzw. Studien wurden zunächst auf Titel- und Abstract-Ebene anhand der in Abschnitt 4.2.2 erläuterten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-2) bewertet. Es konnten keine potenziell relevanten Publikationen identifiziert werden. Ausgeschlossene 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 beziehungsweise 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.

Sofern im EU-Dossier die Methodik zur Bewertung der Verzerrungsaspekte hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend. Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert.

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 beziehungsweise 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.

Sofern im EU-Dossier eine Beschreibung hinterlegt ist, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien dargestellt sind, und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend. Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert.

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

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 of reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (zum Beispiel zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

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

Sofern Informationen zu Patientencharakteristika, zu in den relevanten Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkten und/oder zu Angaben zu Berechnungsschritten und zur verwendeten Software (insbesondere zum Programmcode) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend. Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert.

4.2.5.3 Metaanalysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Für Metaanalysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Metaanalysen 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 fünf Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren

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.

wie zum Beispiel Bayes'sche Verfahren, Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle oder das Beta-Binomialmodell^{6,7} in Erwägung gezogen werden.

Falls die für eine Metaanalyse 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 Metaanalysen 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 verwendet⁸ 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 statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{9,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (zum Beispiel p -Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 0).

Beschreiben Sie die für Metaanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zur eingesetzten Methodik für Metaanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Im Rahmen dieser Nutzenbewertung werden keine Meta-Analysen dargestellt.

⁶ Lilienthal J, Sturtz S, Schurmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. *Res Syn Methods* 2024; 15: 275-287.

⁷ IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023 [online]. IQWiG, Köln, 2023. <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.

⁸ 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.

⁹ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

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.

Sofern Informationen zu durchgeführten Sensitivitätsanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend. Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert.

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 (zum Beispiel 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- beziehungsweise 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-Regressionsen oder Metaanalysen 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 beziehungsweise –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sofern für die Krankheitsschwere mehrere Definitionen beziehungsweise Operationalisierungen vorliegen, ist eine Auswahl zu begründen. Sollten sich aus den

verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, sollten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen zu den im Studienprotokoll festgelegten Stratifikationsfaktoren sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Grundsätzlich soll für die Definition beziehungsweise Operationalisierung der Subgruppen einschließlich der Trennwerte auf a priori geplante und in Studienunterlagen festgelegte Subgruppenanalysen zurückgegriffen werden.

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 beziehungsweise 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.

Sofern Informationen zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend. Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Methoden zur Durchführung indirekter Vergleiche entwickelt. 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 darstellen¹⁰. Eine Ausnahme stellt das Vorliegen eines dramatischen Effekts dar. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher et al. (1997)¹¹ oder komplexere Netzwerk-

¹⁰ 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.

¹¹ 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.

Metaanalysen (auch als „MTC Metaanalysen“ oder „Multiple Treatment Metaanalysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Gängige Verfahren für Netzwerk-Metaanalysen sind hierbei Bayes'sche Methoden nach Lu und Ades (2004)¹² sowie frequentistische Methoden nach Rücker (2012)¹³.

Zur Durchführung frequentistischer Netzwerk-Metaanalysen hat sich seit einiger Zeit das Programm netmeta¹⁴ etabliert. Wie in paarweisen Metaanalysen sollte auch bei Netzwerk-Metaanalysen standardmäßig ein Modell mit zufälligen Effekten gewählt werden.

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 nur durch Zufall erklärbar ist¹⁵.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators beziehungsweise 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^{16, 17, 18}

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 gegebenenfalls Begründung für die Auswahl.*

¹² Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹³ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹⁴ Balduzzi S, Rücker G, Nikolakopoulou A, Papakonstantinou T, Salanti G, Efthimiou O, Schwarzer G. netmeta: An R Package for Network Meta-Analysis Using Frequentist Methods. Journal of Statistical Software 2023; 106(2):1-40.

¹⁵ Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁶ 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.

¹⁷ 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

¹⁸ 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.

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

Sofern Informationen zur zugrunde liegenden Methodik des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend. Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert.

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

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

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 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer gegebenenfalls Datenschnitt	Therapiearme
C4671034	nein ^a	ja	abgeschlossen	Gesamtdauer: bis zu 24 Wochen	Nirmatrelvir/ Ritonavir Nirmatrelvir/ Ritonavir+ Placebo
C4671042	nein ^a	ja	abgeschlossen	Gesamtdauer: bis zu 24 Wochen	Nirmatrelvir/ Ritonavir Placebo/Ritonavir

a: Die Studienberichte zu den genannten Studien wurden im Abschnitt 5.3.5 des für das vorliegende Anwendungsgebiet eingereichten Zulassungsdossiers nicht berücksichtigt, da sie der EMA bereits im Rahmen anderer regulatorischer Verfahren vorgelegt wurden. Im zugrundeliegenden Zulassungsverfahren dienen sie aber als unterstützende Evidenz.

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

Sofern Angaben zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Der Studienstatus bezieht sich auf die RCT im Anwendungsgebiet mit Stand vom 06. Oktober 2025.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Ausschlussgründe für Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
C4671034 (nur für Teilpopulation b)	Studienkomparator entspricht nicht der zVT
C4671042 (nur für Teilpopulation b)	Studienkomparator entspricht nicht der zVT

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (das heißt über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Recherche 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 drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

Sofern Angaben zu Studien aus der bibliographischen Recherche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die systematische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff Nirmatrelvir/Ritonavir wurde am 06. Oktober 2025, wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben, durchgeführt. Die verwendeten Suchstrategien befinden sich in Anhang 4-A. Die nach der Entfernung von Dubletten verbleibenden 226 Treffer wurden anhand des Abstracts/ Titels unter Zuhilfenahme der in Abschnitt 4.2.2 spezifizierten Ein-/ Ausschlusskriterien selektiert. Es wurden keine Publikationen als potenziell relevant identifiziert.

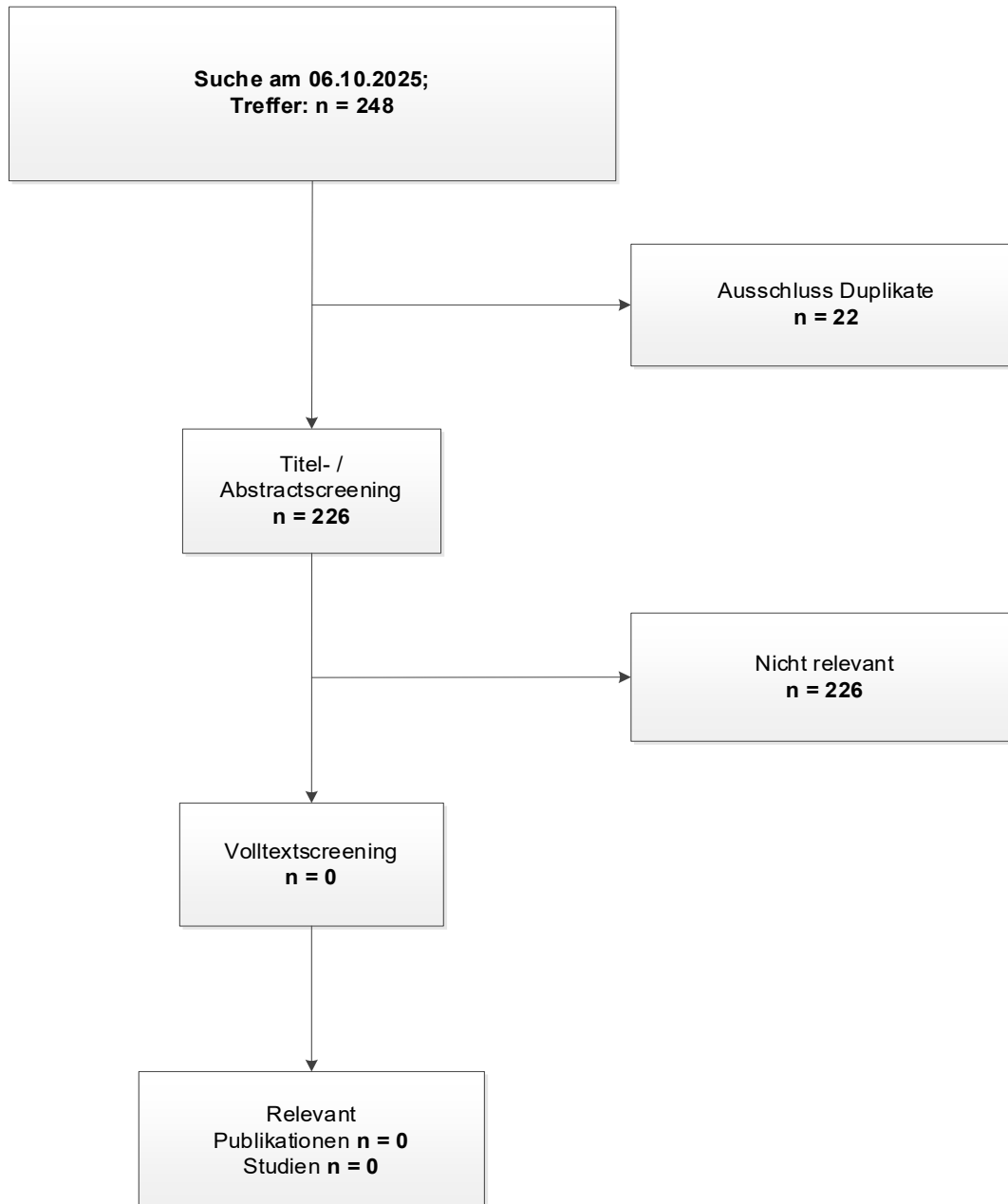


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 (zum Beispiel Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse et cetera). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche 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 4-5: 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 Recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Keine	-	-	-	-
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)				

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

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Angaben der Tabelle 4-5 bilden den Informationsstand vom 06. Oktober 2025 ab.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (zum Beispiel 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 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche beziehungsweise 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 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Keine	-	-	-	-
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, das heißt, zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Angaben der Tabelle 4-6 bilden den Informationsstand vom 06. Oktober 2025 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. 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 gegebenenfalls 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.

Sofern Angaben zum resultierenden Studienpool aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Keine						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses.</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.

Sofern Informationen zum Studiendesign und zur Studienpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over et cetera>	Population <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Nicht zutreffend.						

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

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>gegebenenfalls weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika zum Beispiel Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase et cetera</i>
Nicht zutreffend.			

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>gegebenenfalls weitere Spalten mit Populationscharakteristika zum Beispiel Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrucher, Studienabbrucher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
Nicht zutreffend				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben.

Machen Sie Angaben zu verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation (bei onkologischen Fragestellungen zusätzlich auch separate Angaben zur ersten Folgetherapie).

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 (das heißt 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.

Sofern Informationen zu den eingeschlossenen Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-11: 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			
Nicht zutreffend.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-9 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht, im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst drei 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 Metaanalyse 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 inklusive 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 gegebenenfalls adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (zum Beispiel 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 sowie zum Anteil der zensierten Patienten 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 (zum Beispiel 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 (zum Beispiel als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Bei MMRM-Analysen handelt es sich um komplexe Auswertungen, die verschiedene Effekte schätzen können. Daher sollten Hypothesen zum Behandlungseffekt und die Modelle möglichst präspezifiziert und Abweichungen davon beschrieben und diskutiert werden. Es sollte beschrieben werden, welche Variable modelliert wird (der erhobene Wert selbst oder die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert [change-from-baseline]). Auch sollte das jeweilige Auswertungsmodell exakt beschrieben werden (feste und zufällige Effekte, bei den entsprechenden Variablen auch die verwendete Skalierung beziehungsweise Merkmals-Kategorisierung, die Kovarianzstruktur und Interaktionsterme). Es muss erkenntlich sein, ob ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu einem festen Zeitpunkt oder als gemittelter Wert über mehrere Zeitpunkte (und welche) geschätzt wurde. Darüber hinaus muss erkenntlich sein, wie viele und welche Erhebungszeitpunkte in das MMRM eingehen (mit Angabe des im Modell verwendeten Variablennamen für die Zeitpunkte, zum Beispiel Visite). Es sollten Angaben zur Anzahl der in die MMRM Auswertung für den Effektschätzer eingegangenen Patientinnen und Patienten und dem Anteil der fehlenden Werte pro Arm und pro Erhebungszeitpunkte gemacht werden. Falls die Erhebungszeitpunkte ab Randomisierung nicht zu gleichen parallelen Zeitpunkten in beiden Studienarmen stattfanden, sondern zum Beispiel infolge von unterschiedlichen Therapieregimen/Therapiezyklendauern zeitlich versetzt stattfanden, kann dies die Validität der Analyse anhand des MMRM-Modell einschränken, welches möglichst parallele Messzeitpunkte voraussetzt. Daher sollten Angaben dazu gemacht werden, wie die Erhebungszeitpunkte den Studienvisiten zugeordnet wurden und wie im Modell damit umgegangen wurde. Sensitivitätsanalysen sollten beschrieben und dargestellt werden.

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 UE sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtrate schwerer UE, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (zum Beispiel gemäß CTCAE ≥ 3 und/oder einer anderen etablierten beziehungsweise validierten indikationsspezifischen Klassifikation).
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 SOCs und PT) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (zum Beispiel 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.

Es ist zu beachten, dass bei der Berechnung der Häufigkeiten für die SOC alle PT, auch solche mit einer Häufigkeit unterhalb der vorzulegenden Grenzen, berücksichtigt werden.

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

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (zum Beispiel Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbruch wegen UE) 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, das heißt 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 beziehungsweise eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Beispiel Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Metaanalyse geeignet sind, sollen die Metaanalysen 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 (zum Beispiel Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<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.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

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.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-15: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

<Abbildung Metaanalyse>

Abbildung 4-2: Metaanalyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁹

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (zum Beispiel Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens zehn Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens zehn 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 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 gegebenenfalls posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (zum Beispiel wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren

¹⁶ unbesetzt

Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

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

Tabelle 4-16 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<Endpunkt 2>						
...						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-17 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 4-17: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	p=0,003	p=0,041	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	p<0,001	k.A.	k.A.	k.A.
<Endpunkt 2>						
...						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt

dann für die drei genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den vier Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Metaanalyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Metaanalyse durchführen beziehungsweise wenn Sie nicht alle Studien in die Metaanalyse einschließen.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

*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 et cetera).** Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 Einbeziehungsweise 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.**

Sofern Informationen zu den Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus indirekten Vergleichen im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-18: 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 4-19: 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>		•	•	•
et cetera	et cetera	et cetera	et cetera		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Sofern Informationen zur Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-20: 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 4-21: 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.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-19 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

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.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-22: 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 Metaanalysen 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.

Sofern eine Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs entsprechend der oben beschriebenen Vorgaben im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

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 et cetera.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Sofern Informationen zu den Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 4-23: 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.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-21 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

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.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-24: 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.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-25: 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 4-26: 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.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-24 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

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

Sofern Ergebnisse zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

*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 et cetera).** Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind, im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.

Sofern Angaben zu den Charakteristika der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.

Sofern Angaben zu den Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-27: 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.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-28: 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.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.

Für das Anwendungsgebiet pädiatrische Patient:innen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, konnte für Nirmatrelvir/Ritonavir gegenüber der zVT keine direkt vergleichende Studie identifiziert werden. Daher wird im vorliegenden Anwendungsgebiet für Nirmatrelvir/Ritonavir kein Zusatznutzen gegenüber der zVT abgeleitet. Entsprechend entfällt eine Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.

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, das heißt, 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 gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Deckung des bestehenden therapeutischen Bedarfs durch Nirmatrelvir/Ritonavir

Das Beschwerdebild von COVID-19 reicht von asymptomatischen oder milden Verläufen bis hin zu schweren Verläufen, die eine Hospitalisierung erfordern (19–22). Zu den primären klinischen Symptomen bei pädiatrischen Patient:innen gehören Fieber, Husten, Gliederschmerzen, Halsschmerzen, Kopfschmerzen und allgemeines Unwohlsein. Seltener Symptome umfassen Kurzatmigkeit, gastrointestinale und neurologische Beschwerden sowie Ausschlag (23–25). COVID-19-Verläufe wie *Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrom/Multisystem Inflammatory Syndrome In Children* (PIMS/MIS-C), welche auch bei asymptomatischen Krankheitsverläufen 2-4 Wochen nach der Infektion auftreten können, können potentiell tödlich verlaufen (23, 26). Neben PIMS/MIS-C kann auch Post-COVID als Langzeitfolge einer SARS-CoV-2-Infektion bei Kindern und Jugendlichen auftreten. Post-COVID äußert sich in körperlichen, kognitiven sowie psychischen Beschwerden mit dem Leitsymptom der Belastungsintoleranz (27–29).

Auch wenn COVID-19 bei Kindern häufig mild und selbst limitierend verläuft, so zeigen sich insbesondere bei Patient:innen mit Risikofaktoren wie Vorerkrankungen oder eingeschränkter Immunität teils schwere Krankheitsverläufe bis hin zu einem intensivmedizinischen Behandlungsbedarf (26, 30). Für dieses vulnerable Patientenkollektiv bedarf es geeigneter therapeutischer Optionen zur Reduktion der Wahrscheinlichkeit schwerer Krankheitsverläufe (6, 26, 31).

Neben den Belastungen für die erkrankten Kinder und Jugendlichen ist auch von hohen Belastungen für die Familie der betroffenen Kinder und Jugendliche auszugehen. Eine COVID-19-Behandlung, vor allem im stationären Rahmen, wie bei einem PIMS/MIS-C oder schweren Krankheitsverlauf meist erforderlich (26), geht mit einer Umstellung des Alltags in den Familien und häufig mit – z. T. langfristen – Arbeitsausfällen bei den Eltern einher (32). Zudem gibt es Hinweise darauf, dass Eltern von Kindern mit einem erhöhten Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf häufig psychisch belastet sind und ein höheres Risiko für eine depressive Erschöpfung haben (33).

Zur kausalen Therapie von COVID-19 können antivirale monoklonale Antikörper (*monoclonal Antibody*, mAB) und/oder Virostatika eingesetzt werden (6, 26). Aufgrund der in vitro untersuchten mangelnden Wirksamkeit von mAB bei der aktuell vorherrschenden Virusvariante XFG (34) werden diese gegenwärtig nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen in Betracht gezogen. Vor der Zulassung von Nirmatrelvir/Ritonavir im Anwendungsgebiet stand das Virostatika Remdesivir als einziger zugelassener Wirkstoff zur kausalen Therapie zur Verfügung. Die Verabreichung erfolgt i.v. und muss unter medizinischer Überwachung durchgeführt werden (4). Entsprechend besteht ein Bedarf für weitere Behandlungsoptionen, um das therapeutische Spektrum zu erweitern. Mit Nirmatrelvir/Ritonavir kann patientenindividuellen Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten gegenüber der bestehenden Behandlungsoption begegnet werden, um ein möglichst umfassendes Ansprechen dieser vulnerablen Patient:innen zu ermöglichen.

Die pädiatrische Indikationserweiterung von Nirmatrelvir/Ritonavir für Kinder ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, adressiert den oben genannten großen therapeutischen Bedarf. Nirmatrelvir/Ritonavir wird im Gegensatz zu den bisher zugelassenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet oral eingenommen, wodurch erstmals eine ambulante Therapie zuhause möglich ist. Die Anwendung von Nirmatrelvir/Ritonavir wird aufgrund der simpleren Applikationsform gegenüber anderen Wirkstoffen auch von der WHO präferiert (35). Insbesondere für immunsupprimierte Kinder und Jugendliche, bei denen eine Basisimmunität teilweise nicht erreicht werden kann (36), ist die Reduktion der Viruslast durch Nirmatrelvir/Ritonavir von großer Bedeutung (37). Die 3CL^{pro} ist innerhalb der Familie der Coronaviren hochkonserviert. Strukturelle Veränderungen können die Funktion der Protease und damit die Replikationsfähigkeit des Virus erheblich beeinträchtigen (9, 10). Bisher wurde im klinischen Alltag noch keine Resistenz von SARS-CoV-2 gegenüber Nirmatrelvir beschrieben (11, 12). Daher kann mit hoher Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass Nirmatrelvir/Ritonavir eine langfristige Deckung des therapeutischen Bedarfs gewährleistet.

Ergebnisse der pivotalen Studie EPIC-PEDS

Die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Nirmatrelvir/Ritonavir für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein Risiko für eine Progression zu einem schweren COVID-19 Verlauf besteht, wird in der multinationalen, multizentrischen, offenen, einarmigen Phase 2/3-Studie EPIC-PEDS untersucht. Darin werden 5 Kohorten eingeschlossen, wovon Kohorte 1 und 2 Patient:innen des vorliegenden Anwendungsgebiets umfassen. Kohorte 1 besteht aus Kindern und Jugendlichen mit einem Gewicht von mindestens 40 kg und teilt sich nochmals auf in Kohorte 1a (≥ 12 bis < 18 Jahre) und Kohorte 1b (≥ 6 bis < 12 Jahren). In Kohorte 2 werden Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren eingeschlossen, die ein Gewicht von ≥ 20 bis < 40 kg aufweisen.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nirmatrelvir/Ritonavir gegenüber der zVT wurden jedoch weder für die vom G-BA festgelegten Teilpopulationen noch für die Gesamtpopulation direkt vergleichende Studien identifiziert. Aus diesem Grund wird kein Zusatznutzen beansprucht. Zugleich bildet die EPIC-PEDS – gemeinsam mit unterstützender Evidenz aus den Studien C4671005 (38), C4671034 (39) und C4671042 (40) – die Grundlage für die Zulassung von Nirmatrelvir/Ritonavir in der vorliegenden Indikationserweiterung. Daher werden die Ergebnisse im Kontext des bestehenden therapeutischen Bedarfs nachfolgend eingeordnet.

In EPIC-PEDS müssen neben den Alters- und Gewichtskriterien u. a. folgende Haupt-Einschlusskriterien erfüllt sein:

- Bestätigte SARS-CoV-2 Infektion durch Nachweis eines *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*-Testergebnisses bzw. eine durch die Gesundheitsbehörden alternativ anerkannte Testmethode maximal 72 Stunden vor Studieneinschluss und mindestens eines der präspezifizierten COVID-19-Symptome bei Studieneinschluss (Husten, Kurzatmigkeit oder Schwierigkeiten beim Atmen, Fieber, Schüttelfrost, Fatigue, Myalgie, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Halsschmerzen, verstopfte oder laufende Nase)
- Erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf durch Vorhandensein von mindestens einem der folgenden Risikofaktoren: Übergewicht (BMI \geq 85tes Perzentil nach Alter und Geschlecht gemäß den *Center for Disease Control (CDC)*-Wachstumstabellen (41, 42), Raucher, immunsuppressive Erkrankung oder langfristige Einnahme immunsupprimierender Medikamente, chronische Lungenerkrankung, bekannter Bluthochdruck, kardiovaskuläre Erkrankung, Diabetes mellitus Typ 1 oder 2, chronische Nierenerkrankung, Sichelzellenanämie, neurologische Entwicklungsstörung, aktive Krebserkrankung, Verletzung des Rückenmarks, jegliche neue von der CDC als Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf bei pädiatrischen Patient:innen identifizierten Kriterien

Haupt-Ausschlusskriterien umfassen u. a.:

- Hospitalisierung aufgrund medizinischer Behandlung für COVID-19 in der Vorgeschichte oder antizipierte Hospitalisierung aufgrund der akuten COVID-19-Infektion innerhalb von 48 Stunden nach Studieneinschluss
- Verdacht auf oder bestätigte weitere akute systemische Infektion neben SARS-CoV-2, die Auswirkungen auf die Wirksamkeit der Studienmedikation haben könnte
- Hypersensitivität oder andere Kontraindikation gegen Komponenten der Studienmedikation
- Behandlung mit mAB oder Konvalenzensplasma während der Studienbehandlung oder antizipierte Impfung gegen SARS-CoV-2 vor Tag 34

Für eine detaillierte Auflistung der Ein- und Ausschlusskriterien wird auf das Studienprotokoll verwiesen (43).

Die:der erste Patient:in wurde am 07. März 2022 in die Studie eingeschlossen (44). Zum Datenschnitt am 07. Juni 2024 wurden Kinder und Jugendliche aus Bulgarien, Mexiko, Südafrika, den USA und dem Vereinigten Königreich eingeschlossen (44).

Die im Folgenden beschriebenen Baseline-Charakteristika und die danach folgenden Ergebnisse basieren auf dem Datenschnitt vom 07. Juni 2024 und konzentrieren sich auf die für das vorliegende Anwendungsgebiet relevanten Kohorten 1 und 2, die mit den Dosierungen gemäß Fachinformation (1) behandelt werden:

- **Kohorte 1a:** ≥ 40 kg und Alter ≥ 12 bis < 18 Jahre:
300 mg Nirmatrelvir/100 mg Ritonavir alle 12 Stunden für 5 Tage
- **Kohorte 1b:** ≥ 40 kg und Alter ≥ 6 bis < 12 Jahre:
300 mg Nirmatrelvir/100 mg Ritonavir alle 12 Stunden für 5 Tage
- **Kohorte 2:** ≥ 20 kg bis < 40 kg und Alter ≥ 6 bis < 18 Jahre:
150 mg Nirmatrelvir/100 mg Ritonavir alle 12 Stunden für 5 Tage

Unter Protokoll Amendment 3 wurden darüber hinaus Kinder und Jugendliche (N=9) in Kohorte 1a eingeschlossen und mit einer Dosierung von 150 mg Nirmatrelvir/100 mg Ritonavir alle 12 Stunden behandelt. Diese Dosierung entspricht nicht der Fachinformation für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg, daher werden rekrutierte Patient:innen mit dieser Dosierung bei der folgenden Ergebnisdarstellung nicht berücksichtigt.

Die demografischen Angaben basieren auf dem Full-Analyseset, in dem alle in die Studie aufgenommenen Kinder und Jugendlichen enthalten sind. Fachinformationskonform wurden in die Kohorte 1 (≥ 40 kg) 52 Kinder und Jugendliche eingeschlossen, in die Kohorte 2 (≥ 20 bis 40 kg) wurden bisher 16 Kinder und Jugendliche eingeschlossen. Über beide Kohorten sind 54,4 % weiblich und 45,6 % männlich. Insgesamt weisen 33,8 % der Kinder und Jugendlichen eine abgeschlossene Impfserie, weitere 8,8 % eine begonnene, aber nicht abgeschlossene Impfserie gegen SARS-CoV-2 auf. 57,4 % der Studienteilnehmenden sind nicht geimpft. Die am häufigsten berichtete Komorbidität ist Adipositas (n=32), am zweithäufigsten liegt eine chronische Lungenerkrankung (n=29) vor. Der Großteil der eingeschlossenen Kinder und Jugendlichen (80,9 %) hat genau einen Risikofaktor von Interesse.

Die Ergebnisse der nachfolgend dargestellten Endpunkte basieren auf dem Safety-Analyseset. Dieses umfasst alle Kinder und Jugendlichen, die in die Studie aufgenommen wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

COVID-19 bedingte Hospitalisierungen und Todesfälle

In der Studie sind keine COVID-19 bedingten Hospitalisierungen oder Todesfälle jeglicher Ursache bis Tag 28 aufgetreten (44).

Linderung krankheitsbedingter Symptome

Die Ergebnisse für die Linderung der COVID-19-Symptome²⁰ sind in Tabelle 4-29 dargestellt. Es lässt sich zusammenfassen, dass nahezu alle Kinder und Jugendliche eine Linderung

²⁰ Folgende Anzeichen/Symptome wurden betrachtet: Husten, Kurzatmigkeit oder Schwierigkeiten beim Atmen, fieberhaftes Gefühl, Schüttelfrost, Myalgie, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Halsschmerzen, verstopfte oder laufende Nase. Als Linderung aller COVID-19-Anzeichen/Symptome wird der erste Tag verstanden, an dem alle Symptome, die bei Studienbeginn als moderat oder schwer eingestuft wurden, als leicht oder nicht vorhanden eingestuft werden und alle Symptome, die bei Studienbeginn als leicht oder nicht vorhanden eingestuft wurden, als nicht vorhanden eingestuft werden. Liegt keine Beurteilung des Schweregrads zu Beginn vor, so muss das Symptom nicht vorhanden sein, um als Linderung erfasst zu werden (43).

sämtlicher COVID-19-Symptome im Laufe der Studie erfahren. Die Zeit bis zur Linderung betrug im Median 5 Tage.

Tabelle 4-29: Linderung aller Anzeichen und Symptome bis Tag 28

Studie EPIC-PEDS (C4671026)			
	Kohorten		
	Kohorte 1a 300 mg (N=39)	Kohorte 1b 300 mg (N=13)	Kohorte 2 150 mg (N=14)
	n (%)	n (%)	n (%)
Anzahl (Anteil) an Patient:innen mit Linderung aller Anzeichen und Symptome bis Tag 28	37 (94,87)	13 (100,0)	13 (92,86)
	Median (Tage) [95%-KI]	Median (Tage) [95%-KI]	Median (Tage) [95%-KI]
Zeit bis zur Linderung aller Anzeichen und Symptome (Tage)	5,0 [4,0; 6,0]	5,0 [4,0; 6,0]	5,0 [4,0; 6,0]
<p>Quelle: Klinischer Studienbericht, Tabelle 15 (44)</p> <p>Der Median wurde mit der Kaplan Meier Methode ermittelt.</p> <p>Die Erhebung der Anzeichen/Symptome fand ausschließlich zu folgenden Zeitpunkten statt: Baseline, Tag 4, Tag 5, Tag 6, Tag 10, Tag 14 und Tag 28</p> <p>Dargestellt werden Kinder und Jugendliche der Kohorten 1 und 2, die gemäß Fachinformation behandelt wurden.</p> <p>Kohorte 1a: ≥ 40 kg und Alter ≥ 12 bis < 18 Jahre, Kohorte 1b: ≥ 40 kg und Alter ≥ 6 bis < 12 Jahre, Kohorte 2: ≥ 20 kg bis < 40 kg und Alter ≥ 6 bis < 18 Jahre</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; n: Anzahl der Patient:innen mit Linderung aller Symptome; N: Anzahl der Patient:innen im Analyseset</p>			

Verträglichkeit

Die Ergebnisse der Verträglichkeit sind in Tabelle 4-30 dargestellt. Insgesamt traten bei 18 Kindern und Jugendlichen (27,3 %) UE auf, wobei alle Ereignisse von milder oder moderater Ausprägung waren. Insgesamt war *kein* UE vom Grad ≥ 3 und es traten *keine* schwerwiegenden UE auf. Die Einnahme der Studienmedikation wurde von einem Kind oder Jugendlichen aufgrund eines nicht schwerwiegenden UE dauerhaft abgebrochen, die Studie konnte jedoch fortgeführt werden. Es gab keine Studienabbrüche und Unterbrechungen der Studienmedikation aufgrund von UE (44).

Tabelle 4-30: Ergebnisse zur Verträglichkeit

Studie EPIC-PEDS (C4671026)					
	Kohorten				
	Kohorte 1a 300 mg (N=39)	Kohorte 1b 300 mg (N=13)	Kohorte 1 Gesamt (N=52)	Kohorte 2 150 mg (N=14)	Gesamt (N=66)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
UE	12 (30,8)	0 (0,0)	12 (23,1)	6 (42,9)	18 (27,3)
Schwerwiegende UE	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nicht- schwerwiegende UE	12 (30,8)	0 (0,0)	12 (23,1)	6 (42,9)	18 (27,3)
Höchstgradiges UE vom Grad 3 oder 4	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Höchstgradiges UE vom Grad 5	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Studienabbruch aufgrund von UE ^a	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dauerhafter Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE, aber Fortführung der Studie ^b	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	1 (1,5)
Unterbrechungen der Studienmedikation aufgrund von UE	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Quelle: klinischer Studienbericht Tabelle 18 (44)

Während der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse (*treatment-emergent adverse events*, TEAE) jeglicher Ursache, die an oder vor der Studienvsiste an Tag 34 aufgetreten sind.

Schwerwiegende UE basierten auf der Beurteilung des Prüfarztes.

a: Patient:innen mit einem UE-Eintrag, der darauf hinweist, dass das UE den Ausstieg der:des Patient:in aus der Studie veranlasst hat.

b: Patient:innen mit einem UE-Eintrag, der darauf hinweist, dass die Studienmedikation abgebrochen wurde, aber das UE nicht zum Studienabbruch führte.

Dargestellt werden Kinder und Jugendliche der Kohorten 1 und 2, die gemäß Fachinformation behandelt wurden.

Kohorte 1a: ≥ 40 kg und Alter ≥ 12 bis < 18 Jahre, Kohorte 1b: ≥ 40 kg und Alter ≥ 6 bis < 12 Jahre, Kohorte 2: ≥ 20 kg bis < 40 kg und Alter ≥ 6 bis < 18 Jahre

Die Einteilung nach Schweregrad erfolgte basierend auf der Division of AIDS (DAIDS) Skala Version 2.1 (45).

COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; mg: Milligramm; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl der Patient:innen; TEAE: Während der Behandlung aufgetretenes unerwünschtes Ereignis (*Treatment-Emergent Adverse Event*); UE: Unerwünschtes Ereignis

Die häufigsten UE waren Durchfall und Kopfschmerzen, die jeweils von 3 Kindern und Jugendlichen berichtet wurden. UEs, die mit der Studienbehandlung in Verbindung standen, wurden bei 6 Kindern und Jugendlichen aufgenommen, wobei keines davon zu einer Unterbrechung der Studienbehandlung führte (44).

Gesamtschau

Die Ergebnisse der gemäß Fachinformation behandelten Kohorten 1 und 2 der Zulassungsstudie EPIC-PEDS unterstreichen die Bedeutung von Nirmatrelvir/Ritonavir im vorliegenden Anwendungsgebiet. Fast alle COVID-19-Symptome werden unter einer Therapie mit Nirmatrelvir/Ritonavir gelindert. Es liegt ein gut handhabbares Nebenwirkungsprofil vor, das durch die Anwendung von Nirmatrelvir/Ritonavir bei erwachsenen Patient:innen bereits gut bekannt ist (5). Der Wirkstoff ist bereits seit 2022 zugelassen und wird seitdem bei Erwachsenen eingesetzt, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19 Verlauf zu entwickeln (1). Dementsprechend erfolgt die Anwendung auf Grundlage umfangreicher praktischer Erfahrungen im Therapiealltag sowie basierend auf den evidenzbasierten Empfehlungen der S3-Leitlinie (6, 8, 11).

Durch die orale Verabreichung stellt Nirmatrelvir/Ritonavir die erste zugelassene Therapie im Anwendungsgebiet dar, die keine parenterale Verabreichung erfordert. Nirmatrelvir bindet gezielt an das aktive Zentrum der 3CL^{pro}, wodurch die virale Replikation und Transkription effektiv gehemmt werden. Infolge dieser Blockade wird die Vermehrung des SARS-CoV-2 unterbunden (1). Die 3CL^{pro} ist innerhalb der Familie der Coronaviren hochkonserviert. Strukturelle Veränderungen können die Funktion der Protease und damit die Replikationsfähigkeit des Virus erheblich beeinträchtigen (9, 10). Bisher wurde im klinischen Alltag noch keine Resistenz von SARS-CoV-2 gegenüber Nirmatrelvir beschrieben (11, 12).

Zusammenfassend stellt Nirmatrelvir/Ritonavir daher eine wichtige Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet dar, mit der ein relevanter therapeutischer Bedarf für pädiatrische Patient:innen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID 19-Verlauf zu entwickeln, gedeckt werden kann.

Für das Anwendungsgebiet pädiatrische Patient:innen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, konnte für Nirmatrelvir/Ritonavir gegenüber der zVT keine direkt vergleichende Studie identifiziert werden. Daher wird im vorliegenden Anwendungsgebiet für Nirmatrelvir/Ritonavir kein Zusatznutzen gegenüber der zVT 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 4-31: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
<u>Gesamtpopulation:</u> Pädiatrische Patient:innen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg , die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.	Zusatznutzen nicht belegt.
<u>Teilpopulation a)</u> Pädiatrische Patient:innen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von 20 bis 40 kg , die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.	Zusatznutzen nicht belegt.
<u>Teilpopulation b)</u> Pädiatrische Patient:innen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg , die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.	Zusatznutzen nicht belegt.
COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; kg: Kilogramm	

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.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 beziehungsweise Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Metaanalyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²¹, Molenberghs 2010²²).

Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

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

²² Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten STE (Burzykowski 2006²³) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁴) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- gegebenenfalls 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 beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Sofern Informationen zu Surrogatendpunkten im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

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

4.6 Referenzliste

Geben Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument zitiert haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen, sofern vorhanden einen Link (zum Beispiel: <https://www.fachinfo.de/>) und immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

Beispielhafte Zitierempfehlungen

Zeitschriftenartikel:

Flinn IW, Miller CB, Ardeschna KM et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2019; 37(11): 912-922. <https://doi.org/10.1200/jco.18.00915>.

Online Quelle:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 16.02.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

Monografie:

Braun J, Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Krautzig S. Basislehrbuch Innere Medizin. München: Elsevier; 2018.

Buchbeitrag

Felser G, Klemperer D. Psychologische Aspekte von Interessenkonflikten. In: Lieb K, Klemperer D, Ludwig WD (Ed). *Interessenkonflikte in der Medizin; Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten*. Berlin: Springer; 2011. S. 27-45.

Unveröffentlichter Studienbericht

Bristol Myers Squibb. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma; study CA209274; Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.

1. Pfizer GmbH (Pfizer). Fachinformation Paxlovid® 150 mg + 100 mg Filmtabletten [Stand der Fachinformation: November 2025]; 2025 [Abgerufen am: 09.12.2025]. Abrufbar unter: URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2025-B-053 [unveröffentlicht]; 2025.
3. European Medicines Agency (EMA). Veklury Procedural steps taken and scientific information after the authorisation; 2025 [Abgerufen am: 09.12.2025]. Abrufbar unter: URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/veklury-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation-archive_en.pdf.
4. GILEAD Sciences GmbH (GILEAD). Fachinformation Veklury® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Remdesivir [Stand der Fachinformation: August 2025]; 2025 [Abgerufen am: 10.10.2025]. Abrufbar unter: URL: <https://www.fachinfo.de>.
5. Committee for Medicinal Products for Human Use. Assessment report on group of variations including an extension of indication: Paxlovid; 2025 [Abgerufen am: 10.12.2025]. Abrufbar unter: URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/paxlovid-h-c-005973-ii-0061-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
6. AWMF. S3-Leitlinie - Empfehlung zur Therapie von Patienten mit COVID-19, Version 10.0; 2025 [Abgerufen am: 06.10.2025]. Abrufbar unter: URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/113-0011_S3_Empfehlungen-zur-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2025-07-verlaengert.pdf.
7. Cegolon L, Pol R, Simonetti O, Larese Filon F, Luzzati R. Molnupiravir, Nirmatrelvir/Ritonavir, or Sotrovimab for High-Risk COVID-19 Patients Infected by the Omicron Variant: Hospitalization, Mortality, and Time until Negative Swab Test in Real Life. *Pharmaceuticals (Basel)* 2023 [Abgerufen am: 10.12.2023]; 16(5). Abrufbar unter: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37242504/>.
8. Li H, Xiang H, He B, Zhang Q, Peng W. Nirmatrelvir plus ritonavir remains effective in vaccinated patients at risk of progression with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* 2023; 13:6032.
9. Iketani S, Hong SJ, Sheng J, Bahari F, Culbertson B, Atanaki FF et al. Functional map of SARS-CoV-2 3CL protease reveals tolerant and immutable sites. *Cell Host Microbe* 2022 [Abgerufen am: 30.10.2025]; 30(10):1354-1362.e6. Abrufbar unter: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36029764/>.
10. Esler MA, Shi K, Rollie JA, Delgado R, Vishwakarma J, Dabrowska A et al. Structural basis for varying drug resistance of SARS-CoV-2 Mpro E166 variants. *mBio* 2025 [Abgerufen am: 13.11.2025]; 16(7):e0262424. Abrufbar unter: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40454888/>.
11. Planas D, Staropoli I, Michel V, Lemoine F, Donati F, Prot M et al. Distinct evolution of SARS-CoV-2 Omicron XBB and BA.2.86/JN.1 lineages combining increased fitness and

antibody evasion. Nat Commun 2024 [Abgerufen am: 14.10.2025]; 15(1):2254. Abrufbar unter: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38480689/>.

12. Tamura T, Mizuma K, Nasser H, Deguchi S, Padilla-Blanco M, Oda Y et al. Virological characteristics of the SARS-CoV-2 BA.2.86 variant. Cell Host Microbe 2024 [Abgerufen am: 10.10.2025]; 32(2):170-180.e12. Abrufbar unter: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38280382/>.

13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden: Version 7.0: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; 2023 [Abgerufen am: 10.10.2025]. Abrufbar unter: URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

14. Wong SS-L, Wilczynski NL, Haynes RB. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound treatment studies in EMBASE. J Med Libr Assoc 2006 [Abgerufen am: 10.10.2025]; 94(1):41–7. Abrufbar unter: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16404468/>.

15. Leclercq E, Leeftang MMG, van Dalen EC, Kremer LCM. Validation of search filters for identifying pediatric studies in PubMed. J Pediatr 2013 [Abgerufen am: 10.10.2025]; 162(3):629-634.e2. Abrufbar unter: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23084708/>.

16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Sacubitril/Valsartan (Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion, 1 Jahr bis 17 Jahre); 2023 [Abgerufen am: 10.10.2025]. Abrufbar unter: URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10387/2023-12-07_AM-RL-XII_Sacubitril-Valsartan_D-940_ZD.pdf.

17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Empagliflozin (neues Anwendungsgebiet: Diabetes Mellitus Typ 2, ≥ 10 Jahre); 2024 [Abgerufen am: 10.10.2025]. Abrufbar unter: URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10752/2024-06-20_AM-RL-XII-XIIa_Empagliflozin_D-1006_ZD.pdf.

18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dapagliflozin; 2022 [Abgerufen am: 10.10.2025]. Abrufbar unter: URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8856/2022-06-16_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-760_ZD.pdf.

19. Chen T, Di Wu, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. BMJ 2020 [Abgerufen am: 10.10.2025]; 368:m1091. Abrufbar unter: URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7190011/>.

20. Mir T, Almas T, Kaur J, Faisaluddin M, Song D, Ullah W et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Multisystem review of pathophysiology. *Ann Med Surg (Lond)* 2021 [Abgerufen am: 10.10.2025]; 69:102745. Abrufbar unter: URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8381637/>.
21. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *The Lancet* 2020 [Abgerufen am: 10.10.2025]; 395(10239):1763–70. Abrufbar unter: URL: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2820%2931189-2>.
22. Robert Koch-Institut (RKI). COVID-19 (RKI-Ratgeber); 2025 [Abgerufen am: 06.10.2025]. Abrufbar unter: URL: https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/RKI-Ratgeber/Ratgeber/Ratgeber_COVID-19.html?nn=16911046.
23. Kao CM. Overview of COVID-19 Infection, Treatment, and Prevention in Children. *J Clin Med* 2024 [Abgerufen am: 10.10.2025]; 13(2):424. Abrufbar unter: URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10817068/>.
24. Flores-Cisneros L, Gutiérrez-Vargas R, Escondrillas-Maya C, Zaragoza-Jiménez C, Rodríguez GG, López-Gatell H et al. Risk factors for severe disease and mortality in children with COVID-19. *Heliyon* 2024 [Abgerufen am: 10.10.2025]; 10(1):e23629. Abrufbar unter: URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10772093/>.
25. World Health Organization (WHO). Guideline Clinical management of COVID-19: living guideline: June 2025 [Abgerufen am: 09.10.2025]. Abrufbar unter: URL: <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/d1021eff-f570-4c22-b630-a44bf4267a6c/content>.
26. DGPI, API, DGKJ, DGPK, GPOH, GKJR, GPP, STAKOB (DGPI). Stellungnahme zur Klinik, Diagnostik und Therapie von Kindern mit COVID-19 - Update Februar 2022; 2022 [Abgerufen am: 09.10.2025]. Abrufbar unter: URL: https://dgpi.de/wp-content/uploads/2022/02/COVID-19-Klinik-Diagnostik-Therapie-Stellungnahme-2022-02_Final2.pdf.
27. World Health Organization (WHO). A Clinical Case Definition for Post COVID-19 Condition in Children; 2023 [Abgerufen am: 09.10.2025]. Abrufbar unter: URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/366126/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-CA-Clinical-case-definition-2023.1-eng.pdf?sequence=1>.
28. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Del Ayuzo Valle NC, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA et al. Long-COVID in children and adolescents: a systematic review and meta-analyses. *Sci Rep* 2022; 12(1):9950. Abrufbar unter: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35739136/>.
29. Töpfner N, Brinkmann F. Long-/Post-COVID-19 bei Kindern und Jugendlichen. *Monatsschr Kinderheilkd* 2023 [Abgerufen am: 10.10.2025]; 171(7):601–7. Abrufbar unter: URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00112-023-01782-y>.

30. Sorg A-L, Hufnagel M, Doenhardt M, Diffloth N, Schrotten H, Kries R von et al. Risk for severe outcomes of COVID-19 and PIMS-TS in children with SARS-CoV-2 infection in Germany. *Eur J Pediatr* 2022 [Abgerufen am: 10.10.2024]; 181(10):3635–43. Abrufbar unter: URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9374569/>.
31. Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger am Robert Koch-Institut (STAKOB). Hinweise zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19; 2023 [Abgerufen am: 10.10.2025]. Abrufbar unter: URL: https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/6511.26/Diagnose-und-Therapie-Hinweise_Covid-19_STAKOB_U24_FINAL_ONLINESTELLUNG_clean_20230208.pdf;jsessionid=96C0D71F2C23B6D0DD4CCBBBD4CDA96D?sequence=12.
32. Adams A, Golsch K. Child sick care-related absence from work and the consequences on parents' income. *SOEP papers* 2025 [Abgerufen am: 10.10.2025]:1–26. Abrufbar unter: URL: https://www.diw.de/documents/publikationen/73/diw_01.c.941567.de/diw_sp1219.pdf.
33. Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung. Belastungen von Kindern, Jugendlichen und Eltern in der Corona Pandemie; 2021 [Abgerufen am: 10.10.2025]. Abrufbar unter: URL: https://www.bib.bund.de/Publikation/2021/pdf/Belastungen-von-Kindern-Jugendlichen-und-Eltern-in-der-Corona-Pandemie.pdf?__blob=publicationFile&v=3.
34. Mellis IA, Wu M, Hong H, Tzang C-C, Bowen A, Wang Q et al. Antibody evasion and receptor binding of SARS-CoV-2 LP.8.1.1, NB.1.8.1, XFG, and related subvariants; 2025 [Abgerufen am: 29.10.2025]. Abrufbar unter: URL: <https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S2211-1247%2825%2901211-2>.
35. World Health Organization (WHO). Therapeutics and COVID-19 - Living Guideline 10 November 2023 [Abgerufen am: 10.10.2025]. Abrufbar unter: URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/373975/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2023.2-eng.pdf?sequence=1>.
36. Robert Koch-Institut (RKI). COVID-19 und Impfen: Antworten auf häufig gestellte Fragen (FAQ); 2025 [Abgerufen am: 10.10.2025]. Abrufbar unter: URL: https://www.rki.de/SharedDocs/FAQs/DE/Impfen/COVID-19/gesamt.html#entry_16869982.
37. Weinstein E, Paredes R, Gardner A, Almas M, Baniecki ML, Guan S et al. Extended nirmatrelvir-ritonavir treatment durations for immunocompromised patients with COVID-19 (EPIC-IC): a placebo-controlled, randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2025 [Abgerufen am: 10.10.2025]; 25(11):1243–53. Abrufbar unter: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40675169/>.
38. Pfizer Inc. Clinical Study Report C4671005: 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 [unveröffentlicht]; 2023.

39. Pfizer Inc. Clinical Study Report C4671034: A Study to Learn About the Study Medicines (Nirmatrelvir Plus Ritonavir) in People Aged 12 Years or Older With COVID-19 and a Compromised Immune System [unveröffentlicht]; 2024.
40. Pfizer Inc. Clinical Study Report C4671042: A Study to Learn About a Repeat 5-Day Treatment With the Study Medicines (Called Nirmatrelvir/Ritonavir) in People 12 Years Old or Older With Return of COVID-19 Symptoms and SARS-CoV-2 Positivity After Finishing Treatment With Nirmatrelvir/Ritonavir [unveröffentlicht]; 2024.
41. Centers for Disease Control (CDC). CDC Growth Charts: Boys; 2024 [Abgerufen am: 10.10.2025].
Abrufbar unter: URL:
<https://www.cdc.gov/growthcharts/data/set1clinical/Cj41cs023bw.pdf>.
42. Centers for Disease Control (CDC). CDC Growth Charts: Girls; 2024 [Abgerufen am: 10.10.2025].
Abrufbar unter: URL:
<https://www.cdc.gov/growthcharts/data/set1clinical/Cj41cs024bw.pdf>.
43. Pfizer Inc. Final Protocol Amendment 4: A phase 2/3, interventional safety, pharmacokinetics, and efficacy, open-label, multi-center, single-arm study to investigate orally administered PF-07321332 (nirmatrelvir)/ritonavir in nonhospitalized symptomatic pediatric participants with COVID-19 who are at risk of progression to severe disease [unveröffentlicht]; 2024.
44. Pfizer Inc. Interim full Clinical Study Report C4671026 Version 4.0: A Phase 2/3, Interventional Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy, Open-Label, Multi-Center, Single-Arm Study to Investigate Orally Administered PF-07321332 (Nirmatrelvir)/Ritonavir in Nonhospitalized Symptomatic Pediatric Participants With COVID-19 Who Are at Risk of Progression to Severe Disease [unveröffentlicht]; 2025.
45. Pfizer Inc. Statistical Analysis Plan (SAP) C4671026 Version 3: A phase 2/3, interventional safety, pharmacokinetics, and efficacy, open-label, multi-center, single-arm study to investigate orally administered PF-07321332 (nirmatrelvir)/ritonavir in nonhospitalized symptomatic pediatric participants with COVID-19 who are at risk of progression to severe disease [unveröffentlicht]; 2024.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Recherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Recherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (zum Beispiel Medline), die verwendete Suchoberfläche (zum Beispiel NML, Ovid et cetera), das Datum der Suche, das Zeitsegment (zum Beispiel: „1946 to 2024 week 07“) 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).

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.08.2024	
Zeitsegment	ALL <1946 to August 23, 2024>	
Suchfilter	Lefebvre [Quelle ²⁵] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Myocardial Infarction/ or Acute Coronary Syndrome/	215276
2	exp Percutaneous Coronary Intervention/	67684
3	((acute adj1 coronary adj1 syndrome*) or (myocardial adj1 infarction)).ti,ab.	243348
4	(percutaneous adj1 coronary adj1 intervention*).ti,ab.	46088
5	or/1-4	354183
6	ticagrelor*.mp.	4448
7	exp randomized controlled trial/	621265
8	controlled clinical trial.pt.	95592
9	(randomized or placebo or randomly).ab.	1146056
10	clinical trials as topic.sh.	203134
11	trial.ti.	316232
12	or/7-11	1622239
13	exp animals/ not humans.sh.	5251605
14	12 not 13	1494779
15	and/5-6,14	1144

²⁵ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.4; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04-technical-supplement-searching-and-selecting-studies>. 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	
Suchoberfläche	Proquest Dialog	
Datum der Suche	06.10.2025	
Zeitsegment	1947 bis 06.10.2025	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁶] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Filter für pädiatrische Population nach Leclercq 2013 [Quelle ²⁷]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	(PF-07321332 or PF 07321332 or PF07321332)	156°
S2	(Nirmatrelvir)	3.477°
S3	(Paxlovid)	1.153°
S4	S1 or S2 or S3	3.589°
S5	Infan* OR newborn* OR new-born* OR perinat* OR neonat* OR baby OR baby* OR babies OR toddler* OR minors OR minors* OR boy OR boys OR boyfriend OR boyhood OR girl* OR kid OR kids OR child OR child* OR children* OR schoolchild* OR schoolchild OR ti,ab(school child) OR ti,ab(school child*) OR adolescen* OR juvenil* OR youth* OR teen* OR under*age* OR pubescen* OR EMB(pediatrics) OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric* OR ti,ab(school) OR ti,ab(school*) OR prematur* OR preterm*	8.172.942*
S6	S4 AND S5	506°
S7	ti,ab(random*) or ti,ab,su(placebo) or ti,ab("double-blind*")	2.587.317*
S8	S6 AND S7	52°
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.		
° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

²⁶ 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.

²⁷ Leclercq, Edith; Leeftang, Mariska M.G.; van Dalen, Elvira C.; Kremer, Leontien C.M. (2013): Validation of Search Filters for Identifying Pediatric Studies in PubMed. In: The Journal of Pediatrics 162 (3), 629-634.e2. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.09.012. Dieser validierte Filter dient zur Identifikation von Studien mit pädiatrischen Populationen und wurde bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren vom G-BA angewendet (16–18).

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	Proquest Dialog	
Datum der Suche	06.10.2025	
Zeitsegment	1946 bis 06.10.2025	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁸] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Filter für pädiatrische Population nach Leclercq 2013 [Quelle ²⁹]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	(PF-07321332 or PF 07321332 or PF07321332)	81°
S2	(Nirmatrelvir)	1.584°
S3	(Paxlovid)	685°
S4	S1 or S2 or S3	1.795°
S5	Infan* OR newborn* OR new-born* OR perinat* OR neonat* OR baby OR baby* OR babies OR toddler* OR minors OR minors* OR boy OR boys OR boyfriend OR boyhood OR girl* OR kid OR kids OR child OR child* OR children* OR schoolchild* OR schoolchild OR ti,ab(school child) OR ti,ab(school child*) OR adolescen* OR juvenil* OR youth* OR teen* OR under*age* OR pubescen* OR MESH(pediatrics) OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric* OR ti,ab(school) OR ti,ab(school*) OR prematur* OR preterm*	6.579.131*
S6	S4 AND S5	214°
S7	DTYPE(randomized controlled trial) or ti,ab,su(randomized) or ti,ab,su(placebo)	1.291.768*
S8	S6 AND S7	25°
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen. ° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

²⁸ 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.

²⁹ Leclercq, Edith; Leeftang, Mariska M.G.; van Dalen, Elvira C.; Kremer, Leontien C.M. (2013): Validation of Search Filters for Identifying Pediatric Studies in PubMed. In: The Journal of Pediatrics 162 (3), 629-634.e2. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.09.012. Dieser validierte Filter dient zur Identifikation von Studien mit pädiatrischen Populationen und wurde bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren vom G-BA angewendet (16–18)

Datenbankname	COCHRANE CENTRAL	
Suchoberfläche	Cochrane Library Advanced Search	
Datum der Suche	14.02.2025	
Zeitsegment	Nicht zutreffend	
Suchfilter	Nicht zutreffend	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(PF-07321332 or PF 07321332 or PF07321332)	23
2	Nirmatrelvir	127
3	Paxlovid	71
4	#1 or #2 or #3 [in Trials]	171

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 et cetera) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/Studienergebnisdatenbank (zum Beispiel [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (zum Beispiel <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.

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	23.08.2024
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	(ticagrelor OR AZD-6140) AND (acute coronary syndrome OR myocardial infarction) [Other terms]
Treffer	452

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	06.10.2025
Eingabeoberfläche	Other terms
Suchstrategie	PF-07321332 OR PF 07321332 OR PF07321332 OR Nirmatrelvir OR Paxlovid
Treffer	87

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	06.10.2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	PF-07321332 OR (PF 07321332) OR PF07321332 OR Nirmatrelvir OR Paxlovid
Treffer	10

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	06.10.2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	PF-07321332 OR (PF 07321332) OR PF07321332 OR Nirmatrelvir OR Paxlovid
Treffer	150 Einträge für 118 Trials

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Clinical Trials Information System - CTIS
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en
Datum der Suche	06.10.2025
Eingabeoberfläche	Basic Criteria > Contain any of these terms
Suchstrategie	PF-07321332, (PF 07321332), PF07321332, Nirmatrelvir, Paxlovid
Treffer	6

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 Recherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(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 et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel 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.

Sofern Informationen zu im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel 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.

Sofern Informationen zu durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
1	NCT05195060	The Dutch Cohort Study for the Evaluation of the Use of Neutralizing Monoclonal Antibodies and Other Antiviral Agents Against SARS-CoV-2 [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05195060	A5 - Studientyp
2	NCT04885452	Prevention of COVID-19 Complications in High-risk Subjects Infected by SARS-CoV-2 and Eligible for Treatment Under a Cohort ATU ('Autorisation Temporaire d'Utilisation') or or Authorisation for Early Access (AAP). A Prospective Cohort [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04885452	A5 - Studientyp
3	NCT05587894	Optimisation of Antiviral Therapy in Immunocompromised COVID-19 Patients: a Randomized Factorial Controlled Strategy Trial: the OPTICOV Study [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05587894	A3 - Vergleichstherapie

4	NCT06683937	Evaluation of Direct Antiviral Treatments Against SARS-CoV-2 in Immunocompromised Patients with Covid-19. a G2i Study, National Multicenter Observational and Retrospective from June 2023 to April 2024 [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06683937	A5 - Studientyp
5	NCT05321394	Adaptive, Randomized, Non-inferiority Trial on the Use of Monoclonal Antibodies or Antivirals in Outpatients With Mild or Moderate COVID-19 [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05321394	A1 - Patientenpopu- lation
6	NCT05792865	A Registry Study of Patients Hospitalized With Confirmed COVID-19 [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05792865	A5 - Studientyp
7	NCT05690646	Prophylactic Effect of Nirmatrelvir/Ritonavir and Ursodeoxycholic Acid on Reducing Complications After Cardiac Surgery During COVID-19 Pandemics: A Prospective, Randomized Controlled, Multicenter Trial [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05690646	A1 - Patientenpopu- lation
8	NCT05938140	Efficiency and Safety of Paxlovid for the Treatment of COVID-19 Patients With Severe Chronic Kidney Disease [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05938140	A1 - Patientenpopu- lation
9	NCT05624840	Safety and Clinical and Virologic Outcomes in COVID-19 Patients With Chronic Kidney Disease Treated With Nirmatrelvir-ritonavir [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05624840	A1 - Patientenpopu- lation

10	NCT05787327	Assessing the Efficacy and Safety of Yinqiaosan-Maxingganshitang in the Treatment of the Major Symptoms of Mild and Moderate COVID-19 by Telemedicine - a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05787327	A2 - Intervention
11	NCT05638919	Real-world Effectiveness of Oral Antivirals for Treatment of COVID-19 in Ministry of Health Malaysia Institutions [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05638919	A5 - Studientyp
12	NCT05271929	A Randomised Open-Label Trial of Early, Very High-Titre Convalescent Plasma Therapy in Clinically Vulnerable Individuals With Mild COVID-19 [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05271929	A2 - Intervention
13	NCT05817045	A Randomized, Double-Blind, Sham Controlled, Stratified, Pivotal Efficacy and Safety Study of the EmitBio RD-X19 Treatment Device in Individuals 40 Years of Age and Older With Mild COVID-19 in the At-Home Setting [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05817045	A1 - Patientenpopulation
14	NCT05749445	Appropriate Evaluation of Antiviral Therapy With Nirmatrelvir-ritonavir in Hospitalized Patients: a Multicenter Retrospective Study in China [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05749445	A5 - Studientyp
15	NCT05491330	Comparative Randomized, Single Dose, Three-way, Three-sequence, Two Treatment, Partial Replicate, Crossover, Open-label Study to Determine the Bioequivalence of Nirmatrelvir & Ritonavir From Copaxid 150 +100 mg Tablets (Eva Pharma, Egypt) Versus Paxlovid 150 + 100 mg Film Coated Tablets (Pfizer Europe, Belgium) [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05491330	A1 - Patientenpopulation

16	NCT05668091	An Interventional Decentralized Phase 2, Randomized, Double-Blind, 2-Arm Study to Investigate the Efficacy and Safety of Orally Administered Nirmatrelvir/Ritonavir Compared with Placebo/Ritonavir in Participants with Long COVID [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05668091	A1 - Patientenpopu- lation
17	NCT05852873	Paxlovid loNg cOvid-19 pRevention triAl With recruitMent In the Community in Norway [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05852873	A1 - Patientenpopu- lation
18	NCT05387369	A Real World Study of Paxlovid for the Treatment of Hospitalized Patients Confirmed With COVID-19 [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05387369	A5 - Studientyp
19	NCT05694962	Low-Dose Radiation Therapy for Severe COVID-19 Pneumonia: A Multicenter Phase II Prospective Randomized Controlled Study [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05694962	A2 - Intervention
20	NCT06076863	Pharmacist Management of Paxlovid eVisits [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06076863	A1 - Patientenpopu- lation
21	NCT05595369	RECOVER-VITAL: A Platform Protocol for Evaluation of Interventions for Viral Persistence, Viral Reactivation, and Immune Dysregulation in Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection (PASC) [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05595369	A1 - Patientenpopu- lation
22	NCT05965726	RECOVER-VITAL: A Platform Protocol for Evaluation of Interventions for Viral Persistence, Viral Reactivation, and Immune Dysregulation in Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection (PASC) [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05965726	A1 - Patientenpopu- lation

23	NCT05823896	An Interventional, Double-Blinded, 2-Arm Study to Investigate the Efficacy of Orally Administered Nirmatrelvir/Ritonavir Compared with Placebo/Ritonavir in Non-hospitalized Adult Participants Suffering from Post-COVID [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05823896	A1 - Patientenpopu- lation
24	NCT06792214	Antiviral Strategies in the Prevention of Long-term Cardiovascular Outcomes Following COVID-19: The paxloviD/Remdesivir Effectiveness For the prEvention of loNg coviD (DEFEND) Clinical Trial [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06792214	A1 - Patientenpopu- lation
25	NCT06735300	Detection of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Pregnant Women Treated with Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid) Using Saliva Polymerase Chain Reaction: a Prospective Cohort Study [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06735300	A1 - Patientenpopu- lation
26	NCT06610643	Extended Remdesivir Infusion Combined With Nirmatrelvir/Ritonavir for Persistent SARS-CoV-2 Infection in Immunocompromised Patients [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06610643	A1 - Patientenpopu- lation
27	NCTIONNCT05	A PHASE 1, NON-RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY TO ASSESS THE PHARMACOKINETICS, SAFETY AND TOLERABILITY OF PF-07321332 BOOSTED WITH RITONAVIR IN ADULT PARTICIPANTS WITH MODERATE HEPATIC IMPAIRMENT AND HEALTHY PARTICIPANTS WITH NORMAL HEPATIC FUNCTION [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05005312	A5 - Studientyp

28	NCT04909853	A PHASE 1, NON-RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY TO ASSESS THE PHARMACOKINETICS, SAFETY AND TOLERABILITY OF PF-07321332 BOOSTED WITH RITONAVIR IN ADULT PARTICIPANTS WITH RENAL IMPAIRMENT AND IN HEALTHY PARTICIPANTS WITH NORMAL RENAL FUNCTION [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04909853	A5 - Studientyp
29	NCT05064800	A PHASE 1, OPEN-LABEL, 3-TREATMENT, 6-SEQUENCE, 3-PERIOD CROSSOVER STUDY TO ESTIMATE THE EFFECT OF PF-07321332/RITONAVIR AND RITONAVIR ON THE PHARMACOKINETICS OF DABIGATRAN IN HEALTHY PARTICIPANTS [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05064800	A1 - Patientenpopulation
30	NCT04962230	A PHASE 1, OPEN-LABEL, FIXED SEQUENCE, 2-PERIOD CROSSOVER STUDY TO ESTIMATE THE EFFECT OF CARBAMAZEPINE ON THE PHARMACOKINETICS OF PF-07321332 BOOSTED WITH RITONAVIR IN HEALTHY PARTICIPANTS [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04962230	A1 - Patientenpopulation
31	NCT05129475	A PHASE 1, OPEN-LABEL, RANDOMIZED, SINGLE DOSE, 2 SEQUENCE, 2 PERIOD CROSSOVER STUDY TO EVALUATE THE EFFECT OF HIGH-FAT MEAL ON THE RELATIVE BIOAVAILABILITY OF PF-07321332 BOOSTED WITH RITONAVIR IN HEALTHY ADULT PARTICIPANTS [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05129475	A1 - Patientenpopulation

32	NCT05178654	A PHASE 1, OPEN-LABEL, SINGLE-DOSE STUDY TO INVESTIGATE THE MASS BALANCE, METABOLISM AND EXCRETION OF [14C]PF-07321332 IN HEALTHY MALE PARTICIPANTS [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05178654	A1 - Patientenpopu- lation
33	NCT04756531	A PHASE 1, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, SPONSOR-OPEN, PLACEBO CONTROLLED, SINGLE- AND MULTIPLE-DOSE ESCALATION STUDY TO EVALUATE THE SAFETY, TOLERABILITY, AND PHARMACOKINETICS OF PF 07321332 IN HEALTHY ADULT PARTICIPANTS [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04756531	A1 - Patientenpopu- lation
34	NCT05047601	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 SYMPTOMATIC SARS-COV-2 INFECTION IN ADULT HOUSEHOLD CONTACTS OF AN INDIVIDUAL WITH SYMPTOMATIC COVID-19 [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05047601	A1 - Patientenpopu- lation
35	NCT05011513	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 LOW RISK OF PROGRESSING TO SEVERE ILLNESS [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05011513	A1 - Patientenpopu- lation

36	NCT04960202	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 [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04960202	A1 - Patientenpopu- lation
37	NCT05032950	COVID-19: A PHASE 1, OPEN-LABEL, 3-TREATMENT, 6-SEQUENCE, 3-PERIOD CROSSOVER STUDY TO ESTIMATE THE EFFECT OF PF-07321332/RITONAVIR AND RITONAVIR ON THE PHARMACOKINETICS OF MIDAZOLAM IN HEALTHY PARTICIPANTS [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05032950	A1 - Patientenpopu- lation
38	NCT04962022	COVID-19: A PHASE 1, OPEN-LABEL, FIXED SEQUENCE, 2-PERIOD CROSSOVER STUDY TO ESTIMATE THE EFFECT OF ITRACONAZOLE ON THE PHARMACOKINETICS OF PF-07321332/RITONAVIR IN HEALTHY PARTICIPANTS [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04962022	A1 - Patientenpopu- lation
39	NCT05386472	A PHASE 1, OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE PHARMACOKINETICS, SAFETY, AND TOLERABILITY OF ORALLY ADMINISTERED NIRMATRELVIR/RITONAVIR IN PREGNANT WOMEN WITH MILD-TO-MODERATE COVID-19 [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05386472	A1 - Patientenpopu- lation

40	NCT05487040	A PHASE 1, OPEN-LABEL, NON-RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE SAFETY AND PK FOLLOWING MULTIPLE ORAL DOSES OF PF-07321332 (NIRMATRELVIR)/RITONAVIR IN ADULT PARTICIPANTS WITH COVID-19 AND SEVERE RENAL IMPAIRMENT EITHER ON HEMODIALYSIS OR NOT ON HEMODIALYSIS [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05487040	A1 - Patientenpopu- lation
41	NCT05544786	A PHASE 1, OPEN-LABEL, RANDOMIZED, SINGLE DOSE, CROSSOVER STUDY TO ESTIMATE THE RELATIVE BIOAVAILABILITY OF NIRMATRELVIR (PF-07321332) /RITONAVIR ORAL POWDER IN 3 DIFFERENT FOOD DELIVERY VEHICLES RELATIVE TO THE NIRMATRELVIR (PF-07321332) /RITONAVIR COMMERCIAL TABLETS UNDER FASTED CONDITIONS, AND THE EFFECT OF FOOD ON RELATIVE BIOAVAILABILITY OF NIRMATRELVIR (PF-07321332) /RITONAVIR ORAL POWDER IN HEALTHY ADULT PARTICIPANTS [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05544786	A1 - Patientenpopu- lation
42	NCT05525910	A Phase 1, Open-Label, Randomized, Single Dose, Crossover Study to Estimate the Relative Bioavailability of Nirmatrelvir and Ritonavir Following Oral Administration of 4 Different Fixed Dose Combination Tablet Formulations Relative to The Commercial Tablet Formulation in Healthy Adult Participants Under Fasted Conditions [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05525910	A1 - Patientenpopu- lation

43	NCT05263895	A PHASE 1, OPEN-LABEL, RANDOMIZED, SINGLE-DOSE, CROSSOVER STUDY TO ESTIMATE THE RELATIVE BIOAVAILABILITY OF PF-07321332 FOLLOWING ORAL ADMINISTRATION OF 4 DIFFERENT FORMULATIONS RELATIVE TO THE COMMERCIAL TABLET FORMULATION IN HEALTHY ADULT PARTICIPANTS UNDER FASTED CONDITIONS [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05263895	A1 - Patientenpopu- lation
44	NCT05263921	A PHASE 1, OPEN-LABEL, RANDOMIZED, SINGLE-DOSE, CROSSOVER STUDY TO ESTIMATE THE RELATIVE BIOAVAILABILITY OF PF-07321332/RITONAVIR ORAL POWDER IN 3 DIFFERENT DELIVERY VEHICLES RELATIVE TO THE COMMERCIAL PF-07321332/RITONAVIR TABLETS IN HEALTHY ADULT PARTICIPANTS UNDER FASTED CONDITIONS [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05263921	A1 - Patientenpopu- lation
45	NCT05339334	A Phase 1, Single Center, Open-label Study of PF-07321332 Administrated as Multiple Oral Doses in Healthy Chinese Participants [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05339334	A1 - Patientenpopu- lation
46	NCT05261139	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 NONHOSPITALIZED SYMPTOMATIC PEDIATRIC PARTICIPANTS WITH COVID-19 WHO ARE AT RISK OF PROGRESSION TO SEVERE DISEASE [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05261139	A5 - Studientyp

47	NCT05441215	A PHASE I, MULTIPLE DOSE, OPEN-LABEL PHARMACOKINETIC STUDY OF NIRMATRELVIR/RITONAVIR IN HEALTHY LACTATING WOMEN [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05441215	A1 - Patientenpopu- lation
48	NCT05545319	AN INTERVENTIONAL EFFICACY AND SAFETY, PHASE 2, DOUBLE-BLIND, 2-ARM STUDY TO INVESTIGATE ORALLY ADMINISTERED NIRMATRELVIR/RITONAVIR COMPARED WITH PLACEBO/RITONAVIR FOR THE TREATMENT OF SEVERE COVID-19 IN HOSPITALIZED PARTICIPANTS WHO ARE IMMUNOCOMPROMISED OR AT INCREASED RISK FOR SEVERE COVID-19 OUTCOMES [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05545319	A5 - Studientyp
49	NCT05438602	AN INTERVENTIONAL EFFICACY AND SAFETY, PHASE 2, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, 3-ARM STUDY TO INVESTIGATE NIRMATRELVIR/RITONAVIR IN NONHOSPITALIZED PARTICIPANTS AT LEAST 12 YEARS OF AGE WITH SYMPTOMATIC COVID-19 WHO ARE IMMUNOCOMPROMISED [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05438602	A3 - Vergleichsther- apie
50	NCT05567952	AN INTERVENTIONAL, EFFICACY AND SAFETY, PHASE 2, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, 2-ARM STUDY TO INVESTIGATE A REPEAT 5-DAY COURSE OF NIRMATRELVIR/RITONAVIR COMPARED TO PLACEBO/RITONAVIR IN PARTICIPANTS AT LEAST 12 YEARS OF AGE WITH REBOUND OF COVID-19 SYMPTOMS AND RAPID ANTIGEN TEST POSITIVITY [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05567952	A3 - Vergleichsther- apie

51	NCT05263908	General Investigation for PAXLOVID PAC [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05263908	A5 - Studientyp
52	NCT05898672	A PHASE 1, RANDOMIZED, FIXED SEQUENCE, MULTIPLE-DOSE, OPEN-LABEL STUDY TO ESTIMATE THE EFFECT OF NIRMATRELVIR (PF-07321332)/RITONAVIR ON ROSUVASTATIN PHARMACOKINETICS IN HEALTHY ADULT PARTICIPANTS [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05898672	A1 - Patientenpopulation
53	NCT05997485	A Retrospective Observational Non-Interventional Study (NIS) to Assess Patient Characteristics Among COVID-19 Patients Receiving Treatment With Nirmatrelvir/Ritonavir (PAXLOVID™) in Morocco [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05997485	A5 - Studientyp
54	NCT06016556	A Retrospective Observational Non-Interventional Study (NIS) to Assess Patient Characteristics and Healthcare Resource Use (HCRU) Among COVID-19 Patients Receiving Treatment With Nirmatrelvir; Ritonavir (PAXLOVID™) in the Kingdom of Saudi Arabia (KSA) [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06016556	A5 - Studientyp
55	NCT05890612	Post Marketing Surveillance to Observe Safety and Effectiveness of PAXLOVID in Patients With Positive Results of Viral Testing, and Who Are at High Risk for Progression to Severe COVID-19 [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05890612	A5 - Studientyp
56	NCT06085924	Real World Evaluation of COVID-19 Burden and Nirmatrelvir/Ritonavir in Taiwan Using National Health Insurance Research Database [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06085924	A5 - Studientyp

57	NCT06397144	A PHASE 1, OPEN-LABEL, RANDOMIZED, SINGLE DOSE, CROSSOVER STUDY TO DETERMINE THE BE OF NIRMATRELVIR FOLLOWING ORAL ADMINISTRATION OF FDC TABLETS RELATIVE TO THE PAXLOVID® COMMERCIAL TABLETS IN HEALTHY ADULT PARTICIPANTS UNDER FASTED CONDITIONS [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06397144	A1 - Patientenpopu- lation
58	NCT06291831	A Retrospective Observational Non-Interventional Study (NIS) to Assess Patient Characteristics and Healthcare Resource Use (HRU) Among COVID-19 Patients With or Without Nirmatrelvir/Ritonavir (PAXLOVID™) Treatment in the Kingdom of Bahrain [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06291831	A5 - Studientyp
59	NCT05601167	Open Multicentre Study for Assessment of the Safety and Efficacy Against COVID-19 of the Drug JTBC00201 (PROMOMED RUS LLC, Russia) in the Adult Population [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05601167	A1 - Patientenpopu- lation
60	NCT05366192	The Safety of Paxlovid (Nirmatrelvir/Ritonavir) in Hemodialysis Patients With SARS-CoV-2 Infection [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05366192	A1 - Patientenpopu- lation
61	NCT05532852	Efficacy and Safety Evaluation of Paxlovid for COVID-19: a Real-world Case-control Study [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05532852	A5 - Studientyp
62	NCT05386433	The Effect of Paxlovid in the Treatment of COVID-19 Patients With Uremia [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05386433	A1 - Patientenpopu- lation

63	NCT05655546	ImmunoCARE: Rapid, Accurate COVID Testing to Reduce Hospitalization of Immunocompromised Individuals [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05655546	A1 - Patientenpopu- lation
64	NCT05618600	Scripps-eMed Covid-19 Study: A Prospective Monitoring Study for Those Individuals Treated With Paxlovid [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05618600	A5 - Studientyp
65	NCT05697055	A Prospective Multicenter, Randomized, Controlled Clinical Trial of the Safety and Efficacy of Azvudine vs. Nirmatrelvir-Ritonavir in Hospitalized Patients With Moderate to Severe COVID-19 Infection [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05697055	A1 - Patientenpopu- lation
66	NCT05682586	Efficacy and Safety of Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of Severe and Critical COVID-19 Patients [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05682586	A2 - Intervention
67	NCT05642910	The Efficacy of Azvudine and Paxlovid in High-risk Patients With COVID-19: A Prospective Randomized Controlled Trial [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05642910	A1 - Patientenpopu- lation
68	NCT05576662	Selective Trial Of Paxlovid for PASC (STOP-PASC): Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Pilot Trial of Paxlovid for the Treatment of PASC [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05576662	A1 - Patientenpopu- lation
69	NCT05568654	Reducing Antimicrobial Overuse Through Targeted Therapy for Patients With Community-Acquired Pneumonia [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05568654	A1 - Patientenpopu- lation

70	NCT06349655	Real-World Effectiveness and Safety of Oral Azvudine in Hospitalized Patients With COVID-19: A Multicenter, Retrospective, Cohort Study [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06349655	A5 - Studientyp
71	NCT06780566	Routine Application of Point-of-care PCR Test to Identify and Direct Therapy for Acute Respiratory Infection in the Emergency Department (RAPID-ARIED) Trial [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06780566	A2 - Intervention
72	NCT02735707	Randomized, Embedded, Multifactorial Adaptive Platform Trial for Community-Acquired Pneumonia [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02735707	A1 - Patientenpopu- lation
73	NCT05614349	Canadian Adaptive Platform Trial of Treatments for COVID-19 in Community Settings [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05614349	A1 - Patientenpopu- lation
74	NCT05894603	Post-marketing Surveillance Study of the Effectiveness and Safety of New Oral Antivirals for Outpatients With Mild-moderate COVID-19 [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05894603	A5 - Studientyp
75	NCT04746183	AGILE: Seamless Phase I/IIa Platform for the Rapid Evaluation of Candidates for COVID-19 Treatment [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04746183	A1 - Patientenpopu- lation
76	NCT04483960	A Multi-centre Randomised Adaptive Platform Clinical Trial to Assess Clinical, Virological and Immunological Outcomes in Patients With SARS-CoV-2 Infection (COVID-19) [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04483960	A1 - Patientenpopu- lation

77	NCT04381936	Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04381936	A1 - Patientenpopu- lation
78	NCT05041907	Finding Treatments for COVID-19: A Phase 2 Multi-centre Adaptive Platform Trial to Assess Antiviral Pharmacodynamics in Early Symptomatic COVID-19 (PLATCOV) [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05041907	A1 - Patientenpopu- lation
79	NCT06160128	CSP #2038 - COVID-19 Pharmacotherapy Effectiveness in the VA Healthcare System (COPE-VA) [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06160128	A5 - Studientyp
80	NCT05341609	A Multicenter, Single-blind, Randomized, Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of JT001 (VV116) Compared With Paxlovid for the Early Treatment of COVID-19 in Participants With Mild to Moderate COVID-19 [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05341609	A1 - Patientenpopu- lation
81	NCT06441955	Covid-19 Long Haul Syndrome: Undiagnosed Disorder Post Covid-19 Alternative Treatment Study [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06441955	A1 - Patientenpopu- lation
82	NCT05813600	To Evaluate the Efficacy and Safety of Nirmatrelvir/Ritonavir in the Treatment of the Omicron Variant of COVID-19 [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05813600	A5 - Studientyp
83	NCT05996770	Evaluation of the Safety and Efficacy of Azvudine and Paxlovid in the Treatment of Hospitalized Patients With COVID-19 [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05996770	A5 - Studientyp

84	NCT05587894	Optimisation of Antiviral Therapy in Immunocompromised COVID-19 Patients: a Randomized Factorial Controlled Strategy Trial [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05587894	A3 - Vergleichstherapie
85	NCT05321394	Non-inferiority Trial on Treatments in Early COVID-19 [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05321394	A1 - Patientenpopulation
86	NCT05792865	A Registry Study of Patients Hospitalized With Confirmed COVID-19 [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05792865	A5 - Studientyp
87	ChiCTR2300076957	Effect of drug therapy and related factors on clinical prognosis of hospitalized patients with 2019 novel coronavirus infection: a multicenter cohort study [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=209330	A5 - Studientyp
88	ChiCTR2200060010	Open-label, head-to-head, randomized, controlled clinical study of Molnupiravir capsules and Paxlovid tablets in patients with mild and general type of COVID-19 in high-risk populations [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=170093	A1 - Patientenpopulation
89	ChiCTR2300076420	Multicenter real-world study to evaluate the antiviral effectiveness of small molecule agents for the treatment of COVID-19 [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=202338	A5 - Studientyp
90	NCT05690646	Prophylactic Effect of Nirmatrelvir/Ritonavir and Ursodeoxycholic Acid on Reducing Complications After Cardiac Surgery [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05690646	A1 - Patientenpopulation

91	ChiCTR2300067872	A randomized, controlled and open clinical study evaluating the efficacy and safety of Sanhanhuashi granules versus Paxlovid in the treatment of mild/medium-sized Covid-19 [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=189580	A1 - Patientenpopu- lation
92	ChiCTR2300067840	A prospective multicenter comparative study of the efficacy of oral antiviral polypeptide LL-37 and Nirmatrelvir Ritonavir in the treatment of medium sized COVID-19 patients [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=189483	A1 - Patientenpopu- lation
93	NCT05938140	Efficiency and Safety of Paxlovid for COVID-19 Patients With Severe Chronic Kidney Disease [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05938140	A1 - Patientenpopu- lation
94	NCT05624840	Safety and Clinical and Virologic Outcomes in CKD Patients Treated With Nirmatrelvir-ritonavir [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05624840	A1 - Patientenpopu- lation
95	CTRI/2022/05/042589	Bioequivalence study between Nirmatrelvir 300mg (2 x 150 mg) and Ritonavir 100 mg tablet and PAXLOVID Tablet in healthy adult human subjects [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=67198	A1 - Patientenpopu- lation
96	NCT05749445	Appropriate Evaluation of Antiviral Therapy With Nirmatrelvir-ritonavir in Hospitalized Patients [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05749445	A5 - Studientyp

97	NCT05491330	Bioequivalence Study of Nirmatrelvir & Ritonavir From Copaxid 150 +100 mg Tablets (Eva Pharma, Egypt) Versus Paxlovid 150 + 100 mg Film Coated Tablets (Pfizer Europe, Belgium) [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05491330	A1 - Patientenpopu- lation
98	ChiCTR2300070723	Study on the optimal dosage of Liugan Shuangjie Granules in the treatment of viral pneumonia and the mechanism of regulating macrophage polarization based on energy metabolism [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=195885	A1 - Patientenpopu- lation
99	NCT05668091	A Decentralized, Randomized Phase 2 Efficacy and Safety Study of Nirmatrelvir/Ritonavir in Adults with Long COVID [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05668091	A1 - Patientenpopu- lation
100	NCT05852873	PAXlovid loNg cOvid-19 pRevention triAl With recruitMent In the Community in Norway [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05852873	A1 - Patientenpopu- lation
101	2022-003244-27	Antiviral treatment for long covid [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-003244-27	A1 - Patientenpopu- lation
102	NCT05387369	A Real World Study of Paxlovid for the Treatment of Hospitalized Patients Confirmed With COVID-19 [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05387369	A5 - Studientyp

103	ITMCTR2200005961	Yiqing oral liquid in the treatment of novel coronavirus infection randomized controlled clinical studies [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: http://itmctr.ccebtcm.org.cn/en-US/Home/ProjectView?pid=fa29f68d-9f11-4995-82cf-e5179c0df411	A2 - Intervention
104	ChiCTR2200059501	A single-arm clinical study to evaluate the safety of the investigational drug as Nirmatrelvir Tablets/Ritonavir Tablets in the treatment of maintenance dialysis patients with Covid-19 infection and to evaluate the efficacy of the investigational drug with non-investigational drug treatment as the control group [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=169218	A5 - Studientyp
105	NCT05587894	Optimisation of antiviral Therapy in Immunocompromised COVID-19 patients: a randomized factorial controlled strategy trial: the OPTICOV Study [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-501408-81-01	A3 - Vergleichstherapie
106	DRKS00031391	Plasma concentration of Paxlovid® (Nirmatrelvir/Ritonavir) in a clinical setting of Covid-19 patients: evaluation and approach for therapy optimization via therapeutic drug monitoring (TDM) [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: http://drks.de/search/en/trial/DRKS00031391	A5 - Studientyp
107	NCT06076863	Pharmacist Management of Paxlovid eVisits [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06076863	A1 - Patientenpopulation

108	NCT05595369	RECOVER-VITAL: Platform Protocol to Measure the Effects of Antiviral Therapies on Long COVID Symptoms [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05595369	A1 - Patientenpopu- lation
109	NCT05965726	RECOVER-VITAL: Platform Protocol, Appendix to Measure the Effects of Paxlovid on Long COVID Symptoms [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05965726	A1 - Patientenpopu- lation
110	2022-003855-32	PROLIFIC - A post-acute COVID syndrome study [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-003855-32	A1 - Patientenpopu- lation
111	NCT06792214	Antiviral Strategies in the Prevention of Long-term Cardiovascular Outcomes Following COVID-19: The paxloviD/Remdesivir Effectiveness For the prEvention of loNg coviD Clinical Trial [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06792214	A1 - Patientenpopu- lation
112	NCT06735300	Saliva PCR in Pregnant Women with COVID-19 [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06735300	A1 - Patientenpopu- lation
113	NCT06610643	Extended Remdesivir Infusion Combined With Nirmatrelvir/Ritonavir for Persistent SARS-CoV-2 Infection in Immunocompromised Patients [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06610643	A1 - Patientenpopu- lation

114	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 [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05047601	A1 - Patientenpopu- lation
115	NCT06397144	A Study on 2 Different Combination Tablets of Nirmatrelvir Plus Ritonavir to Compare Them With Marketed Paxlovid in Healthy Participants [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06397144	A1 - Patientenpopu- lation
116	NCT05567952	A Study to Learn About a Repeat 5-Day Treatment With the Study Medicines (Called Nirmatrelvir/Ritonavir) in People 12 Years Old or Older With Return of COVID-19 Symptoms and SARS-CoV-2 Positivity After Finishing Treatment With Nirmatrelvir/Ritonavir [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05567952	A3 - Vergleichsther- apie
117	NCT05441215	A Study to Learn About the Medicine (PF-07321332 or Nirmatrelvir/Ritonavir) in Healthy Lactating Women [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05441215	A1 - Patientenpopu- lation
118	NCT05545319	A Study to Learn About the Medicine Called Nirmatrelvir Used in Combination With Ritonavir in People With Weakened Immune Systems or at Increased Risk for Poor Outcomes Who Are Hospitalized Due to Severe COVID-19 [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05545319	A5 - Studientyp
119	NCT05997485	A Study to Learn About the Patients With COVID-19 Prescribed Paxlovid in Morocco [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05997485	A5 - Studientyp

120	NCT05339334	A Study to Learn About the Study Medicine PF-07321332 and Ritonavir in Adult Healthy Chinese Participants [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05339334	A1 - Patientenpopulation
121	NCT05438602	A Study to Learn About the Study Medicines (Nirmatrelvir Plus Ritonavir) in People Aged 12 Years or Older With COVID-19 and a Compromised Immune System [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05438602	A3 - Vergleichstherapie
122	NCT05487040	A Study to Measure the Amount of Study Medicine in Blood in Adult Participants With COVID-19 and Severe Kidney Disease [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05487040	A1 - Patientenpopulation
123	NCT04962230	Drug-Drug Interaction Study Assessing Effect of Carbamazepine on PF-07321332 Boosted With Ritonavir [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04962230	A1 - Patientenpopulation
124	NCT04962022	Drug-Drug Interaction Study Assessing Effect of Itraconazole on PF-07321332/Ritonavir in Healthy Participants [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04962022	A1 - Patientenpopulation
125	NCT05032950	Drug-Drug Interaction Study to Estimate the Effect of PF-07321332/Ritonavir and Ritonavir on Midazolam in Healthy Participants [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05032950	A1 - Patientenpopulation
126	NCT05011513	Evaluation of Protease Inhibition for COVID-19 in Standard-Risk Patients (EPIC-SR) [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05011513	A1 - Patientenpopulation

127	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 [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05129475	A1 - Patientenpopu- lation
128	NCT05064800	PF-07321332/Ritonavir and Ritonavir on Dabigatran Study in Healthy Participants [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05064800	A1 - Patientenpopu- lation
129	NCT05525910	Relative Bioavailability Study of Nirmatrelvir/Ritonavir 4 Different Fixed Dose Combination Tablets Relative to the Commercial Tablets in Healthy Participants [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05525910	A1 - Patientenpopu- lation
130	NCT05544786	Relative Bioavailability Study of Nirmatrelvir/Ritonavir Oral Powder Relative to the Commercial Tablets and Estimation of the Effect of Food on Bioavailability of the Nirmatrelvir/Ritonavir Oral Powder in Healthy Participants [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05544786	A1 - Patientenpopu- lation
131	NCT05263921	Relative Bioavailability Study of PF-07321332/Ritonavir Oral Powder Relative to the Commercial Tablets in Healthy Participants [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05263921	A1 - Patientenpopu- lation
132	NCT04909853	Renal Impairment Study of PF-07321332 Boosted With Ritonavir in Adult Participants With Renal Impairment and in Healthy Participants With Normal Renal Function [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04909853	A1 - Patientenpopu- lation
133	NCT04756531	STUDY OF PF-07321332 IN HEALTHY PARTICIPANTS [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04756531	A1 - Patientenpopu- lation

134	NCT05005312	Study to Estimate the Effects of Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics (PK) of PF-07321332 [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05005312	A5 - Studientyp
135	2021-002857-28	A Phase 2/3 Efficacy and Safety Study of PF-07321332/Ritonavir in Nonhospitalized Low-Risk Adult Participants With COVID-19 [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002857-28	A1 - Patientenpopulation
136	2022-000075-39	A Phase 2/3 Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy Study of Nirmatrelvir/Ritonavir in Pediatric, Nonhospitalized Symptomatic Participants With COVID-19 Who Are at Risk of Progression to Severe Disease [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000075-39	A5 - Studientyp
137	2022-000075-39	A Phase 2/3 Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy Study of Nirmatrelvir/Ritonavir in Pediatric, Nonhospitalized Symptomatic Participants With COVID-19 Who Are at Risk of Progression to Severe Disease [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000075-39	A5 - Studientyp
138	2022-002447-22	A Study to Learn About the Medicine Called Nirmatrelvir Used in Combination With Ritonavir in People with Weakened Immune Systems or at Increased Risk for Poor Outcomes who are Hospitalized Due to Severe COVID-19 [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-002447-22	A7 - Publikationstyp

139	2023-503570-20-00	A Study to Learn About the Study Medicine Called Nirmatrelvir/Ritonavir in People Who are Healthy Volunteers Co-administered the Medicine Rosuvastatin [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-503570-20-00	A1 - Patientenpopu- lation
140	NCT05601167	Open Multicentre Study of the Safety and Efficacy Against COVID-19 of Nirmatrelvir/Ritonavir in the Adult Population [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05601167	A1 - Patientenpopu- lation
141	NCT05366192	The Safety of Paxlovid in Hemodialysis Patients With Covid-19 [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05366192	A1 - Patientenpopu- lation
142	ChiCTR2200059739	A single center, prospective, randomized controlled study of paxlovid compared to Lianhua Qingwen in shortening the negative time of novel coronavirus positive patients [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=169902	A1 - Patientenpopu- lation
143	ChiCTR2200059743	Study on the changed characteristics of glycolipid and immune metabolism in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) treated by Paxlovid [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=169998	A5 - Studientyp
144	NCT05532852	Efficacy and Safety Evaluation of Paxlovid for COVID-19: a Real-world Case-control Study [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05532852	A5 - Studientyp
145	NCT05386433	Paxlovid in the Treatment of COVID-19 Patients With Uremia [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05386433	A1 - Patientenpopu- lation

146	ChiCTR2200066811	A Multi-Center Single-Blind, Randomized, Controlled Trial Evaluating the SARS-CoV-2 Rebound rate after full-course treatment of JT001 (VV116) Compared to Paxlovid for the Early Treatment of Mild to Moderate Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=188019	A1 - Patientenpopulation
147	ChiCTR2200057856	A Multicenter, Single-Blind, Randomized, Controlled Clinical Study Evaluating the Efficacy and Safety of JT001 (VV116) Compared to Paxlovid for the Early Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Participants with Mild to Moderate COVID-19 [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=167904	A1 - Patientenpopulation
148	ChiCTR2200058477	Clinical efficacy and safety of Paxlovid in the treatment of severe adult patients with SARS-Cov-2 infection: a multicenter, randomized, controlled study [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=167163	A1 - Patientenpopulation
149	NCT05618600	Scripps-eMed Covid-19 Study: A Prospective Monitoring Study for Those Individuals Treated With Paxlovid [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05618600	A5 - Studientyp
150	NCT05697055	A Study of Efficacy and Safety of Azvudine vs. Nirmatrelvir-Ritonavir in the Treatment of COVID-19 Infection [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05697055	A1 - Patientenpopulation

151	ChiCTR2300071309	A Retrospective Study Evaluating the Efficacy and Safety of Azovudine Compared to Paxlovid for the Non-early Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Participants with COVID-19 [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=190724	A5 - Studientyp
152	ChiCTR2300071753	Plasma concentration determination and pharmacokinetics study of Nirmatrelvir/Ritonavir tablets in children [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=198020	A5 - Studientyp
153	NCT05682586	UC-MSCs in the Treatment of Severe and Critical COVID-19 Patients [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05682586	A1 - Patientenpopulation
154	ChiCTR2200063778	Efficacy evaluation of nirmatrelvir/ritonavir tablets on SARS-CoV-2 infection-induced myocardial injury [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=172892	A5 - Studientyp
155	ITMCTR2200060666	Clinical application of [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: http://itmctr.ccebtcn.org.cn/en-US/Home/ProjectView?pid=c96dcacc-5851-4a5b-b768-f68e8054877b	A1 - Patientenpopulation
156	ChiCTR2300071537	Observation and Follow-up Study on Clinical Efficacy of Paxlovid in the Treatment of Adult Omicron Variant Infection [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=193064	A5 - Studientyp

157	ChiCTR2200059726	Clinical study of YinQiaoSan combined with SiNiSan in the treatment of sub-designated hospital Omicron COVID-19 infection [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=169649	A1 - Patientenpopulation
158	ITMCTR2200005942	A real world study comparing the efficacy and safety of Huashi Baidu granule and paxlovid in the treatment of novel coronavirus pneumonia (covid-19) with high risk factors [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: http://itmctr.ccebtcm.org.cn/en-US/Home/ProjectView?pid=e832dcb9-92d4-4245-98f9-ef1dd0895013	A5 - Studientyp
159	ITMCTR2200005943	A real world study comparing the efficacy and safety of Jingyin granule and paxlovid in the treatment of novel coronavirus pneumonia (covid-19) with high risk factors [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: http://itmctr.ccebtcm.org.cn/en-US/Home/ProjectView?pid=3ae0b1ef-e8d4-40db-ab92-e1dbd3760b3f	A5 - Studientyp
160	ITMCTR2200005944	A real world study comparing the efficacy and safety of Jingyin Qinghua granule and paxlovid in the treatment of novel coronavirus pneumonia (covid-19) with high risk factors [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: http://itmctr.ccebtcm.org.cn/en-US/Home/ProjectView?pid=b54ce2cc-c2a5-4b61-8d6f-e464134d3a44	A5 - Studientyp
161	NCT05642910	The Efficacy of Azvudine and Paxlovid in High-risk Patients With COVID-19: A Prospective Randomized Controlled Trial [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05642910	A1 - Patientenpopulation

162	NCT06349655	The Real-world Clinical Study of Azvudine Tablets in the Treatment of COVID-19 [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06349655	A5 - Studientyp
163	ChiCTR2300078007	A multicenter randomized controlled study to evaluate the efficacy and safety of a recombinant human monoclonal antibody against SARS-CoV-2 for injection (F61 injection) in COVID-19 patients with kidney injury [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=206893	A1 - Patientenpopulation
164	ChiCTR2200060700	The therapeutic effect of paxlovid combined with conventional therapy in patients aged 60 and over with COVID-19 [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=172057	A1 - Patientenpopulation
165	NCT02735707	Randomized, Embedded, Multifactorial Adaptive Platform Trial for Community-Acquired Pneumonia [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02735707	A1 - Patientenpopulation
166	NCT05894603	Effectiveness and Safety of New Oral Antivirals for COVID-19 [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05894603	A5 - Studientyp
167	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 [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: http://drks.de/search/en/trial/DRKS00027838	A1 - Patientenpopulation

168	NCT04483960	Australasian COVID-19 Trial (ASCOT): A multi-centre randomised adaptive platform clinical trial to assess clinical, virological and immunological outcomes in patients with SARS-CoV-2 infection (COVID-19) [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://anzctr.org.au/ACTRN12620000445976.aspx	A1 - Patientenpopulation
169	NCT05041907	Finding Treatments for COVID-19: A Trial of Antiviral Pharmacodynamics in Early Symptomatic COVID-19 (PLATCOV) [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05041907	A1 - Patientenpopulation
170	NCT04381936	RANDOMISED EVALUATION OF COVID-19 THERAPY (RECOVERY) [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001113-21	A1 - Patientenpopulation
171	NCT05341609	Efficacy and Safety of JT001 (VV116) Compared With Paxlovid [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05341609	A1 - Patientenpopulation
172	NCT06441955	Covid-19 Long Haul Preventative and Health Promotion Care Clinical Trial Acceleration Program [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06441955	A1 - Patientenpopulation
173	ChiCTR2300069704	Efficacy and safety of Nirmatrelvir/Ritonavir for treating Omicron variant of COVID-19 [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=192979	A5 - Studientyp
174	ISRCTN12428408	Paxlovid in the treatment of COVID-19 [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://www.isrctn.com/ISRCTN12428408	A5 - Studientyp

175	ChiCTR2300067709	Comparing the effects of paxlovid with azvudine in patients with COVID-19 after lung transplantation: a single-center, real-world study, bidirectional cohort study [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=189598	A5 - Studientyp
176	ChiCTR2300068643	A randomized, single center, open label study for azvudine vs Paxlovid treatment for severe COVID-19 patients [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=188708	A1 - Patientenpopulation
177	NCT05813600	Efficacy and Safety of Nirmatrelvir/Ritonavir for Treating Omicron Variant of COVID-19 [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05813600	A5 - Studientyp
178	jRCT1031230005	Copmarison of ensitrelvir and nirmatrelvir/ritonavir [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT1031230005	A1 - Patientenpopulation
179	ChiCTR2200066990	Clinical Efficacy and Safety Analysis of paxlovid in the Treatment of Elderly sars-cov-2 Omicron infection [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=185167	A1 - Patientenpopulation
180	ChiCTR2200065948	Investigation and analysis of influencing factors of COVID-19 infection and prognosis based on patients vaccination status, and clinical outcomes and safety evaluation of patients treated with Paxlovid—a prospective nested case-control study in the real world setting [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=172235	A5 - Studientyp

181	2021-005051-37	TURN-COVID Biobank: The Dutch cohort study for the evaluation of the use of neutralizing monoclonal antibodies and other antiviral agents against SARS-CoV-2 [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005051-37	A1 - Patientenpopu- lation
182	2022-003244-27	PAXlovid loNg cOvid-19 pRevention triAl with recruitMent In the Community in Norway [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-003244-27	A1 - Patientenpopu- lation
183	2022-003855-32	An Interventional, Double-Blinded, 2-Arm Study to Investigate the Efficacy of Orally Administered Nirmatrelvir/Ritonavir Compared With Placebo/Ritanovir in Non-hospitalized Adult Participants suffe [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-003855-32	A1 - Patientenpopu- lation
184	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 [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000075-39	A5 - Studientyp

185	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 [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002894-24	A1 - Patientenpopu- lation
186	2022-002447-22	AN INTERVENTIONAL EFFICACY AND SAFETY, PHASE 2, DOUBLE BLIND, 2 ARM STUDY TO INVESTIGATE ORALLY ADMINISTERED NIRMATREL VIR/RITONAVIR COMPARED WITH PLACEBO/RITONAVIR FOR THE TREATMENT OF SEVERE COVID [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-002447-22	A7 - Publikationsty- p
187	2022-001362-35	AN INTERVENTIONAL EFFICACY AND SAFETY, PHASE 2, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, 3-ARM STUDY TO INVESTIGATE NIRMATREL VIR/RITONAVIR IN NONHOSPITALIZED PARTICIPANTS AT LEAST 12 YEARS OF AGE WITH SYMPTOMATIC [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001362-35	A3 - Vergleichsther- apie
188	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 [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002857-28	A1 - Patientenpopu- lation

189	2021-002895-38	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 [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002895-38	A1 - Patientenpopu- lation
190	2022-002827-36	AN INTERVENTIONAL, EFFICACY AND SAFETY, PHASE 2, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, 2-ARM STUDY TO INVESTIGATE A REPEAT 5-DAY COURSE OF NIRMATRELVIR/RITONAVIR COMPARED TO PLACEBO/RITONAVIR IN PARTICIPANTS A [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-002827-36	A1 - Patientenpopu- lation
191	2023-510337-29-00	Paxlovid long covid-19 prevention trial with recruitment in the community in Norway [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-510337-29-00	A1 - Patientenpopu- lation
192	2023-504540-33-00	A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bemnifosbuvir in High-Risk Outpatients with COVID-19 [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504540-33-00	A2 - Intervention

193	2022-501408-81-01	<p>Optimisation of antiviral Therapy in Immunocompromised COVID-19 patients: a randomized factorial controlled strategy trial: the OPTICOV Study [Zugriffsdatum: 06.10.2025].</p> <p>Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-501408-81-01</p>	A3 - Vergleichstherapie
194	2023-503570-20-00	<p>A Study to Learn About the Study Medicine Called Nirmatrelvir/Ritonavir in People Who are Healthy Volunteers Co-administered the Medicine Rosuvastatin [Zugriffsdatum: 06.10.2025].</p> <p>Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-503570-20-00</p>	A1 - Patientenpopulation
195	2023-509773-23-00	<p>C4671026-A PHASE 2/3, INTERVENTIONAL SAFETY, PHARMACOKINETICS, AND EFFICACY, OPEN-LABEL, MULTI-CENTER, SINGLE-ARM STUDY TO INVESTIGATE ORALLY ADMINISTERED PF-07321332 (NIRMATRELVIR)/RITONAVIR IN NONHOSPITALIZED SYMPTOMATIC PEDIATRIC PARTICIPANTS WITH COVID-19 WHO ARE AT RISK OF PROGRESSION TO SEVERE DISEASE [Zugriffsdatum: 06.10.2025].</p> <p>Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509773-23-00</p>	A5 - Studientyp
196	2024-515263-60-00	<p>TURN-COVID Biobank: The Dutch cohort study for the evaluation of the use of neutralizing monoclonal antibodies and other antiviral agents against SARS-CoV-2 [Zugriffsdatum: 06.10.2025].</p> <p>Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-515263-60-00</p>	A5 - Studientyp

197	NCT07072793	Work Productivity Losses in the United States Among High-risk Patients With COVID-19 During Acute and Longer-term Follow-up in an Omicron Predominant Period (PULSE-US) [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07072793	A1 - Patientenpopu- lation
198	NCT07089680	Impact of Nirmatrelvir and Ritonavir (PAXLOVID®) on Mortality, Progression to Severe Disease, and Activities of Daily Living (ADL) Worsening in Long-term Care Hospitals (LTCHs) in Korea [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07089680	A1 - Patientenpopu- lation
199	NCT07090486	Impact of Nirmatrelvir-ritonavir on Changes in Healthcare Utilization and Frailty Following COVID-19: a Difference-in-difference Analysis [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07090486	A1 - Patientenpopu- lation
200	NCT07157007	A Multicenter, Open-Label, Randomized Phase 2a Study to Evaluate Safety and Efficacy of Rantelvir and Standard of Care in Non-hospitalized Symptomatic Adult Participants With Mild to Moderate COVID-19 [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07157007	A1 - Patientenpopu- lation
201	NCT05629962	A study to evaluate the efficacy and safety of Bemnifosbuvir in High-Risk Outpatients with COVID-19 [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504540-33-00	A2 - Intervention
202	NCT05852873	Antiviral treatment for long covid [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-510337-29-00	A1 - Patientenpopu- lation

203	jRCT2031210349	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 [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://jrct.mhlw.go.jp/latest-detail/jRCT2031210349	A1 - Patientenpopu- lation
204	NCT06016556	A Study of COVID-19 Patients Receiving Treatment With Nirmatrelvir; Ritonavir in the Kingdom of Saudi Arabia [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06016556	A1 - Patientenpopu- lation
205	NCT05890612	A Study on Paxlovid Once in the Market, to Observe Its Safety and Effectiveness in Patients Who Have a High Chance of Getting Severe COVID-19 [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05890612	A1 - Patientenpopu- lation
206	NCT06085924	A Study to Learn About Effects of Living With COVID-19 and the Use of the Medicines Nirmatrelvir-Ritonavir in Treating COVID-19 [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06085924	A5 - Studientyp
207	NCT05263908	A Study to Learn About PAXLOVID (a Commercial Medicine) In People With COVID-19 [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05263908	A5 - Studientyp
208	NCT05386472	A Study to Learn About the Study Medicine (Nirmatrelvir Plus Ritonavir) in Pregnant Women With COVID-19 [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05386472	A1 - Patientenpopu- lation
209	NCT06291831	A Study to Learn About the Use of Paxlovid in Patients With COVID-19 in the Kingdom of Bahrain [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06291831	A1 - Patientenpopu- lation

210	NCT05261139	EPIC-PEDS: A Study to Learn About the Study Medicine Called PF-07321332 (Nirmatrelvir)/Ritonavir in Patients Under 18 Years of Age With COVID-19 That Are Not Hospitalized But Are at Risk for Severe Disease [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05261139	A5 - Studientyp
211	NCT05263895	Relative Bioavailability Study of 4 Different Formulations of PF-07321332 Relative to the Commercial Tablet Formulation [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05263895	A1 - Patientenpopulation
212	NCT05576662	Paxlovid for Treatment of Long Covid [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05576662	A1 - Patientenpopulation
213	NL78705.018.21	TURN-COVID Biobank: The Dutch cohort study for the evaluation of the use of neutralizing monoclonal antibodies and other antiviral agents against SARS-CoV-2 [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/52215	A1 - Patientenpopulation
214	NCT05614349	Canadian Adaptive Platform Trial of Treatments for COVID-19 in Community Settings [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05614349	A1 - Patientenpopulation
215	NCT04746183	AGILE (Early Phase Platform Trial for COVID-19) [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04746183	A1 - Patientenpopulation
216	jRCT1031230005	Copmarison of ensitrelvir and nirmatrelvir/ritonavir [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://jrct.mhlw.go.jp/latest-detail/jRCT1031230005	A2 - Intervention

217	NCT07089680	A Study to Learn About the Study Medicine Paxlovid (Nirmatrelvir + Ritonavir) in Adults Aged 60 and Older Living in Korean Long-term Care Hospitals Who Have COVID-19 [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07089680	A1 - Patientenpopu- lation
218	NCT07090486	A Study to Understand How the Use of Paxlovid Affected Healthcare Use in People With Pre-existing Conditions [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07090486	A1 - Patientenpopu- lation
219	NCT07072793	A US Study to Look at Loss of Work and Healthcare Costs for People Affected With Mild-to-moderate COVID 19 Who Have High Chances of the Disease Becoming Severe [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07072793	A1 - Patientenpopu- lation
220	NCT04960202	A Phase 2/3 Efficacy And Safety Study Of PF-07321332/Ritonavir in Nonhospitalized High Risk Adult Participants With COVID 19 [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002895-38	A1 - Patientenpopu- lation
221	NCT07157007	Early-stage Trial to Determine a Safe and Effective Dose for Rantelvir in Patients With Mild to Moderate COVID-19 [Zugriffsdatum: 06.10.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07157007	A1 - Patientenpopu- lation

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 4-32 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 4-32 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sofern Informationen zur Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 beziehungsweise 4.3.2.1 genannten Studie im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-32 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (zum Beispiel parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (zum Beispiel Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration et cetera	
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, gegebenenfalls alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (zum Beispiel Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und gegebenenfalls Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (zum Beispiel Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (zum Beispiel nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie zum Beispiel Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

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

Nicht zutreffend.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen gegebenenfalls, 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 (zum Beispiel 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.

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-33 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel 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 (zum Beispiel 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 beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bezüglich 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 (zum Beispiel durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise 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 beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bezüglich der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (zum Beispiel Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (zum Beispiel 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:

5. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (das heißt 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: Ergebnisstgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (zum Beispiel Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (zum Beispiel Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisstgesteuerten 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 ergebnisstgesteuert, zum Beispiel 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.*

- Gegebenenfalls. 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 gegebenenfalls 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

zum Beispiel

- 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 (zum Beispiel. 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 (gegebenenfalls lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, zum Beispiel Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bezüglich der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (zum Beispiel 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 (in der Regel ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (gegebenenfalls 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 (zum Beispiel Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %)

aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (zum Beispiel 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 (unter anderem 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

Zum Beispiel

- *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 in der Regel 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:
